FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966

# THÈSE

n° 1048

POUR LE

# DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Jean-François GIUDICELLI

né le 16 Octobre 1938 à Paris (Seine)

Pharmacien : Ancien Interne en Pharmacie

des Hôpitaux de Paris

Chef de Travaux à la Faculté de Médecine de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 1966

## ASPECTS PHARMACOLOGIQUES DES EFFETS PSYCHOTROPES DE QUELQUES SYMPATHO - ET/OU ADRENOLYTIQUES.

Président : M. J.R. BOISSIER, Professeur

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966

# THÈSE

POUR LE

n°

# DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Jean-François GIUDICELLI

né le 16 Octobre 1938 à Paris (Seine)

Pharmacien : Ancien Interne en Pharmacie

des Hôpitaux de Paris

Chef de Travaux à la Faculté de Médecine de Paris

---

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

---

## ASPECTS PHARMACOLOGIQUES DES EFFETS PSYCHOTROPES DE QUELQUES SYMPATHO - ET/OU ADRENOLYTIQUES.

Président : M. J.R. BOISSIER, Professeur

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1/1/1966

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . } Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR . . . . . } Jean GOSSET

## I. — PROFESSEURS

### 1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | DELMAS (A.) |
| Anatomie et cytologie pathologiques | DELARUE (J.) |
| Anesthésiologie | BAUMANN (J.) |
| Bactériologie et virologie | TOURNIER (P.) |
| Biochimie médicale | JAYLE (M.-F.) |
| — | POLONOVSKI (J.) |
| Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports | MALMEJAC (J.) |
| Biologie médicale | FAUVERT (R.) |
| Biophysique médicale | BUGNARD (L.) |
| — | DOGNON (A.) |
| — | DJOURNO (A.) |
| Cancérologie médicale et sociale | DENOIX (P.) |
| Chimie pathologique | SCHAPIRA (G.) |
| Embryologie | TUCHMANN (H.) |
| Génétique fondamentale | LEJEUNE (J.) |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie | COURY (Ch.) |
| Histologie | GIROUD (A.) |
| Hygiène et médecine préventive | BOYER (J.) |
| Médecine du Travail | DESOILLE (H.) |
| Médecine légale | DEROBERT (L.) |
| Microbiologie (Bactériologie et virologie) | FASQUELLE (R.) |
| Parasitologie | BRUMPT (L.-C.) |
| Pathologie chirurgicale | LAURENCE (G.) |
| — | KUSS (R.) |
| — | VERNE (J.-M.) |
| Pathologie exotique | N... |
| Pathologie expérimentale et comparée | MERKLEN (F.-P.) |
| Pathologie médicale | LAROCHE (Cl.) |
| — | BRICAIRE (H.) |
| — | PÉQUIGNOT (H.) |
| Pathologie respiratoire | TURIAF (J.) |
| Pathologie et thérapeutique générales | N... |
| Pharmacologie | CHEYMOL (J.) |
| — | LEVY (Mlle J.) |
| Physiologie | BARGETON (D.) |
| — | PARROT (J.) |
| Physiologie et pathologie obstétricales | LEPAGE (F.) |
| Radiologie médicale | DESGREZ (H.) |

| | MM. |
|---|---|
| Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale | CAUCHOIX (J.) |
| Thérapeutique | CONTE (M.) |
| Thérapeutique appliquée | LAMOTTE (M.) |

### b) Professeurs à titre personnel :

| | |
|---|---|
| Anatomie anthropologique | OLIVIER (G.) |
| Anatomie pathologique | NEZELOF (Ch.) |
| Bactériologie | BARBIER (P.) |
| Biochimie médicale | DESGREZ (P.) / DREYFUS (J.-Cl.) |
| Biologie médicale | BOURLIÈRE (F.) |
| Histologie | COUJARD (R.) |
| Parasitologie | LARIVIÈRE (M.) |
| Pathologie expérimentale | LOEPER (J.) / RICHET (G.) |
| Physiologie | DEJOURS (P.) / ROUCAYROL (J.-Cl.) / SCHERRER (J.) |
| Physique médicale | KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.) / TUBIANA (M.) |
| Radiologie médicale | FISCHGOLD (H.) |

## 2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

### a) Professeurs titulaires :

| | | MM. |
|---|---|---|
| Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) | | REDON (H.) |
| Clinique cardiologique (Broussais) | | SOULIÉ (P.) |
| — — (Boucicaut) | | LENÈGRE (J.) |
| Cliniques chirurgicales | Beaujon | LORTAT-JACOB (J.-L.) |
| | — | N... |
| | Cochin | LEGER (L.) |
| | Hôtel-Dieu | PATEL (J.) |
| | Saint-Antoine | GOSSET (J.) |
| | Salpêtrière | SICARD (A.) |
| | Tenon | OLIVIER (Cl.) |
| Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin) | | MERLE d'AUBIGNÉ (R.) |
| — — — (Foch) | | PADOVANI (P.) |
| Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades) | | FÈVRE (M.) |
| Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) | | DUBOST (Ch.) |
| Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec) | | MATHEY (J.) |
| Clinique dermatologique (Saint-Louis) | | DUPERRAT (F.) |
| Clinique endocrinologique (Pitié) | | DECOURT (J.) |
| Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) | | LAMY (M.) |
| Clinique gynécologique (Broca) | | HUGUIER (J.) |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis) | | DEGOS (R.) |
| Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades) | | TURPIN (R.) |
| Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) | | MOLLARET (P.) |
| Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne) | | DELAY (J.) |
| Clinique des maladies métaboliques (Necker) | | HAMBURGER (J.) |
| Clinique des maladies du sang (Broussais) | | BERNARD (J.) |
| Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) | | CASTAIGNE (P.) |
| Cliniques médicales | Bicêtre | DEPARIS (M.) |
| | Broussais | MILLIEZ (P.) |
| | Cochin | BROUET (G.) |
| | Hôtel-Dieu | BARIÉTY (M.) |
| | Laribolsière | SÈZE (S. de) |
| | Pitié | DREYFUS (G.) |
| | Saint-Antoine | KOURILSKY (R.) |
| | Saint-Antoine | BOUDIN (G.) |

| | MM. |
|---|---|
| Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat) | DEBRAY (Ch.) |
| Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades) | MARIE (J.) |
| Clinique médicale propédeutique (Broussais) | JUSTIN-BESANÇON (L.) |
| Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu) | DEROT (M.) |
| Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) | DAVID (M.) |
| Clinique neurologique (Salpêtrière) | GARCIN (R.) |
| Cliniques obstétricales — Baudelocque | LACOMME (M.) |
| Cliniques obstétricales — Saint-Antoine | MERGER (R.) |
| Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) | VARANGOT (J.) |
| Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu) | OFFRET (G.) |
| — — (Cochin) | BREGEAT (P.) |
| Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) | AUBRY (M.) |
| Clinique de pédiatrie | MOZZICONACCI (P.) |
| Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul) | THIEFFRY (S.) |
| Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec) | BERNARD (E.) |
| Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) | MICHAUX (L.) |
| Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) | COSTE (F.) |
| Clinique stomatologique (Salpêtrière) | DECHAUME (M.) |
| Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) | ROUX (M.) |
| Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) | LEMAIRE (A.) |
| Clinique toxicologique | GAULTIER (M.) |
| Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré) | JUDET (R.) |
| Clinique urologique (Cochin) | ABOULKER (P.) |
| — — (Necker) | COUVELAIRE (R.) |
| Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) | LAPLANE (R.) |
| Séméiologie médicale (A. Chantin) | DOMART (A.) |
| — — (Lariboisière) | BOUVRAIN (Y.) |
| — — (Pitié) | RAMBERT (P.) |
| — — (Rothschild) | WOLFROMM (R.) |
| Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais) | POILLEUX (F.) |

b) **Professeurs à titre personnel :**

| | |
|---|---|
| Hématologie | ANDRÉ (R.) |
| | BOUSSER (J.) |
| Hydrologie et climatologie | GIBERTON (A.) |
| Maladies infectieuses | BASTIN (R.) |
| Médecine | AZERAD (E.) |
| | BOUR (H.) |
| | CABROL (Ch.) |
| | GROSSIORD (A.) |
| | LAMBLING (A.) |
| | LAUNAY (Cl.) |
| | PAYET (M.) |
| | PERRAULT (M.) |
| | SIGUIER (F |
| | WORMS (R.) |
| Neuro-chirurgie | LE BEAU (J.) |
| Neurologie | LHERMITTE F. |
| Neuro-psychiatrie | PICHOT (P.) |
| Oto-Rhino-Laryngologie | MADURO (R.) |
| Pédiatrie | POLONOVSKI (Cl.) |
| | ROYER (P.) |
| Pneumo-Phtisiologie | KREIS (B.) |
| | MEYER (A.) |
| Rhumatologie | DELBARRE (F.) |

## II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie pathologique | GOUYGOU (Ch.) |
| Anesthésiologie | VOURC'H (G.) |
| Bactériologie | CHRISTOL (D.) |
| Biochimie médicale | CARTIER (P.) / GONNARD (P.) |
| Biologie médicale | HARTMANN (L.) |
| Hématologie | BILSKI-PASQUIER (G.) |
| Maladies infectieuses | DUPONT (V.) |
| Physique médicale | COURSAGET (J.) / GREMY (F.) |
| Physiologie | GIRARD (Fr.) |
| Stomatologie | CHAPUT (Mme A.) |
| Thérapeutique | CHASSAGNE (P.) |

## III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

| | |
|---|---|
| Bactériologie | HAUDUROY (P.) Pr. s. ch |
| Pathologie chirurgicale | RUDLER (J.) Pr. s. ch. |

## IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

| | |
|---|---|
| Statistique médicale et épidémiologique | SCHWARTZ (D.) |

---

| | |
|---|---|
| Secrétaire général de la Faculté | M. LENA (J.) |
| Conseillers administratifs | Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.) |
| Conservateur en Chef de la Bibliothèque / Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine | M. le Docteur HAHN (A.) |
| Conservateurs | Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.), |
| Bibliothécaires | Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.) |

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A MES PARENTS

dont la vie est pour moi l'exemple
de la droiture et du travail,

va toute mon affection.

A MES FRERES.

A MA SOEUR.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUES-R. BOISSIER

Il a accepté de nous accueillir comme élève dans son laboratoire de la Faculté de Médecine de Paris.

Nous y apprécions chaque jour la clarté et la richesse de son enseignement, l'étendue de son savoir et le dynamisme qu'il communique à son équipe de recherche.

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse et fait le très grand honneur d'accepter d'en présider le jury.

Pour la confiance qu'il nous accorde et les fonctions dont il veut bien nous honorer,

Qu'il trouve ici le témoignage de notre respectueuse gratitude et de notre très profond attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN CHEYMOL

Au terme de notre Internat en Pharmacie effectué dans son service de l'Hôtel-Dieu, il a bien voulu nous choisir comme Assistant de la chaire de Pharmacologie.

A l'hôpital comme à la Faculté, nous avons bénéficié de son enseignement, de son expérience et en maintes circonstances, de son aide toujours bienveillante.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre admiration et de notre profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RENE HAZARD

Dans son laboratoire de la Faculté, il nous a toujours réservé l'accueil le plus affectueux et prodigué ses précieux conseils.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre gratitude et de notre admiration.

A MADEMOISELLE LE PROFESSEUR JEANNE LEVY

En respectueux hommage.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL LECHAT

Nous le remercions de son enseignement et de sa bienveillance à notre égard.

En respectueux hommage.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE PIERRE SIMON

Ses suggestions, ses critiques constructives et son expérience nous ont été précieuses jour après jour tout au long de ce travail.

Pour la confiance et l'amitié qu'il nous témoigne,

Qu'il trouve ici l'expression de la réciprocité de nos sentiments.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR FRED SIGUIER

Pour son brillant enseignement et pour l'intérêt très bienveillant qu'il n'a cessé de nous manifester au cours de nos études médicales.

En témoignage de notre admiration.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE JEAN HAZARD

En respectueux hommage.

A MADEMOISELLE MARCELLE BEAUVALLET

En respectueux hommage.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE JEAN RUFFINO

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE CLAUDE ADOLPHE

A MONSIEUR LE DOCTEUR GEORGES TOUCHARD

A MONSIEUR GEORGES HAZEBROUCQ

En toute amitié.

A MADAME J. FICHELLE

A MESSIEURS F. DAUCHY
J.M. LWOFF
B. MAITROT
E. RENIER
J.P. TILLEMENT

et à tous mes amis.

Nous remercions les laboratoires qui ont mis à notre disposition les substances nécessaires à notre travail expérimental : Smith, Kline & French (phénoxybenzamine, dibénamine), Sandoz (dihydro-ergotamine), Avlon (propranolol), Merck, Sharpe & Dohme (α-méthyl dopa) et Hoffmann-La Roche (Ro 4-1284).

°

° °

Ce travail a été effectué avec l'aide d'une subvention de la Délégation Générale à la Recherche Scientifique et Technique (Comité "Fonctions et Maladies du cerveau").

# ASPECTS PHARMACOLOGIQUES DES EFFETS PSYCHOTROPES DE QUELQUES SYMPATHO-ET/OU ADRENOLYTIQUES

# INTRODUCTION

A côté de son action neuroleptique, la réserpine exerce des effets sympatholytiques périphériques dont le mécanisme est très probablement lié à la déplétion des lieux de stockage catécholaminiques. Cette déplétion n'affecte pas seulement la périphérie, mais s'étend également aux amines biogènes cérébrales. De nombreux auteurs ont recherché s'il existe un lien entre les effets sympatholytiques de la réserpine et ses propriétés psychotropes, mais leurs conclusions sont divergentes (25,97,82). Quoi qu'il en soit, et bien que les effets centraux de la réserpine puissent s'expliquer par d'autres mécanismes d'action, cette substance se caractérise par l'existence simultanée de propriétés neuroleptiques et sympatholytiques centrales.

Par contre, les effets de type psycholeptique exercés par les substances des autres familles de neuroleptiques - phénothiazines, butyrophénones et dibenzothiazépines - ne s'accompagnent pas de modifications des taux des amines tant périphériques que cérébrales. Si certaines, comme la chlorpromazine, interfèrent avec la capacité de fixation aminique des tissus (95), aucune d'elles ne provoque de déplétion des catécholamines périphériques. Néanmoins, toutes possèdent des propriétés adrénolytiques et noradrénolytiques : elles diminuent fortement ou même inversent les effets vasopresseurs de l'adrénaline exogène et protègent

l'animal contre des doses habituellement mortelles de noradrénaline (49). Quel que soit par conséquent le neuroleptique considéré, (réserpine, phénothiazines, butyrophénones ou dibenzothiazépines), un blocage adrénergique apparaît.

Dans la mesure ou des propriétés sympatho-et/ou adrénolytiques centrales sont susceptibles d'expliquer l'action neuroleptique, il apparaît nécessaire de les mettre en évidence . C'est ainsi que l'étude pharmacologique de toute substance nouvelle susceptible d'être classée parmi les neuroleptiques, comporte la recherche et l'évaluation quantitative d'effets adréno- et noradrénolytiques (49) . Mais la mise en évidence de tels effets reste aujourd'hui limitée au domaine périphérique, en raison de l'impossibilité où nous sommes encore de les objectiver au niveau des centres. On peut toutefois formuler l'hypothèse que les phénomènes observés à la périphérie ne constituent qu'un aspect d'une action sympatholytique ou adrénolytique plus générale se développant aussi, entre autres, dans le système nerveux central.

Dès lors, on peut se demander si les propriétés sympatho-et/ou adrénolytiques des neuroleptiques peuvent expliquer les réponses qu'ils fournissent vis à vis de leurs tests d'étude habituels. S'il s'avérait en effet que d'autres substances, sympatho-et/ou adrénolytiques par exemple, étaient susceptibles de fournir par un mécanisme périphérique ou central, des réponses identiques à celles observées sous l'action des neuroleptiques vis à vis de ces tests, la valeur de ces derniers et celle des résultats qu'ils ont permis d'obtenir jusqu'ici seraient remises en

cause. C'est donc la question de la spécificité même de ces tests de caractérisation des neuroleptiques qui se trouve ainsi posée.

Afin d'éclaircir ce point important, nous avons recherché les effets d'un certain nombre de substances sympatho-et/ou adrénolytiques vis à vis de quelques uns des tests les plus utilisés pour la mise en évidence de propriétés de type psycholeptique et plus précisément neuroleptique. Cette première partie de notre travail comporte l'étude des effets centraux de neuf de ces substances, habituellement utilisées, soit comme réactifs pharmacologiques, soit comme antihypertenseurs.

°

° °

Tous les antidépresseurs : dérivés tricycliques (thymoanaleptiques) ou I.M.A.O. (thyméréthiques), possèdent fort peu de propriétés pharmacologiques directement objectivables chez l'animal normal. Tout au plus peut-on mettre en évidence expérimentalement, à condition de recourir à des doses élevées, de faibles actions, probablement non spécifiques, de type psycholeptique pour les thymoanaleptiques et de type psychoanaleptique pour les thyméréthiques. Aussi la plupart des tests mis en oeuvre pour l'étude de ces substances font-ils appel à des épreuves de type indirect, où l'on cherche à observer des modifications d'effets bien déterminés de drogues psychotropes ou de réactifs pharmacologiques. En fait, c'est

pour pallier l'absence d'un véritable équivalent expérimental des états dépressifs humains que les psychopharmacologues utilisent ces tests indirects qui, loin de posséder la spécificité souhaitable (47,93), n'en ont pas moins le mérite d'exister et de permettre le "screening" rapide de molécules nouvelles à activité antidépressive.

Parmi ces tests, les plus utilisés sont basés sur l'antagonisme qu'exercent, comme l'ont montré Brodie et coll. (18,19,24,73) et Domenjoz et Théobald (34), les substances antidépressives vis à vis d'un certain nombre de propriétés psycholeptiques de la réserpine : potentialisation du sommeil (6,14,34,43), réduction de l'activité motrice (14,84), hypothermie (14,38,46,68), ptose palpébrale (14,43,46,92), protection contre la toxicité amphétaminique chez les souris groupées (35), etc... Mais ces antidépresseurs sont-ils bien spécifiquement anti-réserpine et non pas, plus généralement, anti-sympatholytiques ? Si cette dernière hypothèse était vérifiée, la mise au point chez l'animal de nouveaux tests indirects d'activité antidépressive pourrait être envisagée.

C'est dans le but de répondre à cette question que nous avons recherché, dans la seconde partie de notre travail, si quatre substances antidépressives sont susceptibles d'antagoniser certains effets de type psycholeptique, induits chez l'animal, par divers sympatho-et/ou adrénolytiques.

# PREMIERE PARTIE

## ACTIONS PSYCHOTROPES DE QUELQUES SUBSTANCES SYMPATHO-ET/OU ADRENOLYTIQUES

# C H A P I T R E I

## GENERALITES

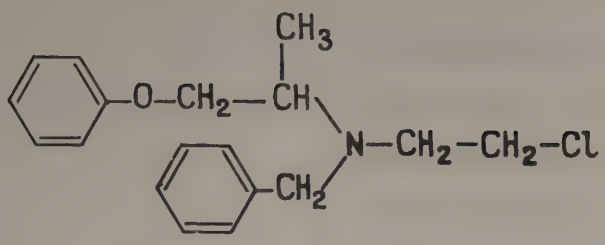
### I - CHOIX DES SUBSTANCES SYMPATHO-ET/OU ADRENOLYTIQUES ETUDIEES.

La règle principale qui a motivé notre choix a été de réaliser avec un nombre limité de substances, un échantillonage le plus complet possible de mécanismes d'action sympatho-et/ou adrénolytique différents. C'est ainsi que parmi les neuf substances retenues (tableau I), on trouve :

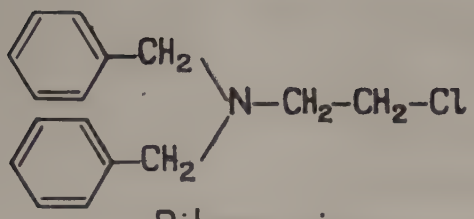
1) cinq adrénolytiques inhibiteurs des effets adrénergiques α (terminologie d'Ahlquist) (1) :

a) la phentolamine est un adrénolytique de synthèse à structure imidazolique. Son action inhibitrice α, de type compétitif, est rapide à apparaître, modérée en intensité et fugace (42).

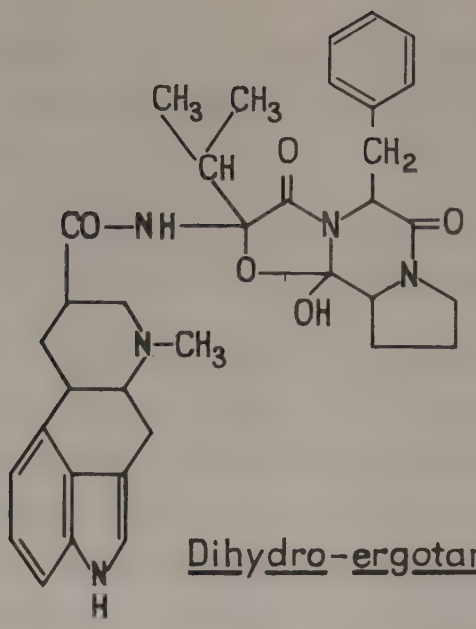
b) la phénoxybenzamine et la dibénamine sont deux adrénolytiques de synthèse (β-halogéno-alkylamines). Leur action inhibitrice α est partielle - une faible proportion des récepteurs α n'est jamais touchée (39) -, lente à apparaître mais très durable. Phénoxybenzamine et dibénamine inversent les effets de l'adrénaline, la première étant cinq à six fois plus puissante que la seconde. Toutes deux ont été



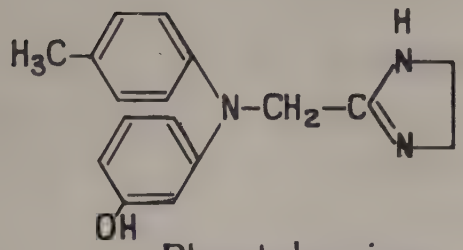
Phenoxybenzamine



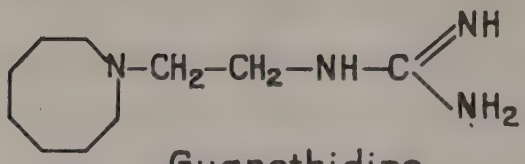
Dibenamine



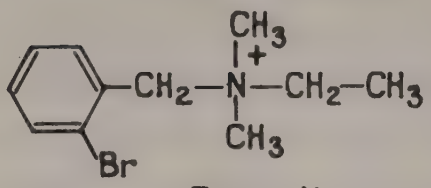
Dihydro-ergotamine



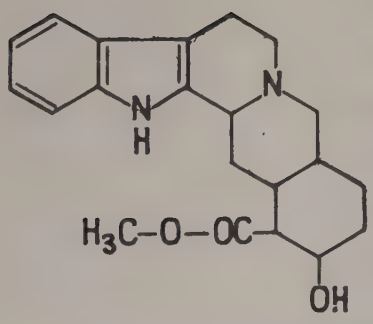
Phentolamine



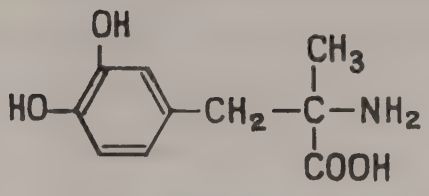
Guanethidine



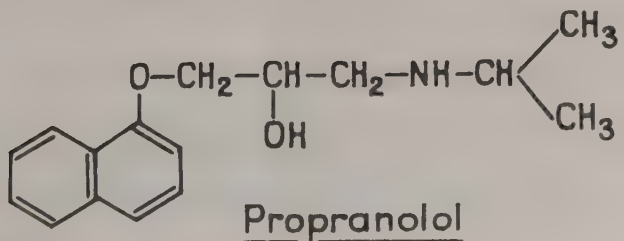
Bretylium



Yohimbine



α-Methyl Dopa



Propranolol

*Tableau I*

sélectionnées en dépit d'un mécanisme d'action identique, car le comportement des animaux ayant reçu l'une ou l'autre drogue, s'est avéré d'emblée très différent, dominé par la sédation avec la phénoxybenzamine et par l'excitation avec la dibénamine.

c) la yohimbine est un alcaloïde adrénolytique à structure indolique. Son action inhibitrice α est totale, provoquant l'inversion des effets hypertenseurs de l'adrénaline, mais elle est de durée limitée (42) . Dans la littérature, la yohimbine est réputée posséder une action stimulante centrale (17,40,45,54).

d) la dihydro-ergotamine enfin, est un adrénolytique à effets complexes. Son action inhibitrice α, moins puissante que celle de la yohimbine puisqu'elle n'inverse pas les effets hypertenseurs de l'adrénaline, s'accompagne d'une action vasoconstrictrice. C'est d'ailleurs dans le but de réduire cette dernière, tout en exaltant les effets inhibiteurs α, que nous avons choisi la dihydro-ergotamine de préférence à l'ergotamine (42). La dihydro-ergotamine possède une structure indolique dans laquelle on retrouve le squelette de l'acide lysergique. Son action centrale est généralement décrite comme étant de type dépressif (17,42).

2) un adrénolytique inhibiteur des effets adrénergiques β : le propranolol, (5,7) dont l'activité inhibitrice β est de type compétitif et qui est un dérivé du naphtoxy-propanol.

3) Trois sympatholytiques à mécanismes d'action

différents :

a) la guanéthidine, qui provoque une déplétion lente et progressive des catécholamines, interfère avec leur fixation au niveau des terminaisons nerveuses et inhibe la propagation de l'influx le long de la fibre adrénergique. Des travaux récents ont montré que la guanéthidine peut se comporter également comme un "faux neuro-transmetteur" pouvant se fixer aux lieu et place des catécholamines et en être ensuite libéré par l'influx nerveux (16,27). D'origine synthétique, ce dérivé de la guanidine est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle.

b) Le brétylium, réactif pharmacologique possédant dans sa structure une fonction ammonium quaternaire , semble agir en empêchant l'influx nerveux de libérer les catécholamines en périphérie (23). Il interfère aussi avec leur fixation au niveau des lieux de stockage (96) et entraîne l'arrêt de la propagation de l'influx nerveux (20).

c) l'α-méthyl dopa, antihypertenseur dont le mécanisme d'action, bien qu'incomplètement élucidé, n'est pas directement lié à son action inhibitrice de la dopa-décarboxylase, mais semble plutôt procéder du remplacement des catécholamines par de faux neuro-transmetteurs (leurs dérivés α-méthylés) (26,60,70, 83). Sous son influence, la propagation de l'influx nerveux n'est pas inhibée, mais aboutit à la libération d'un médiateur presque totalement dépourvu d'effets adrénergiques α : l'α-méthyl-noradrénaline.

Deux substances neuroleptiques de référence ont également été incluses dans cette étude : la chlorpromazine d'une part, l'hydroxy-2 éthyl-2 isobutyl-3 diméthoxy-9,10 hexahydro-1,2,3,4,6,7-benzo-(a) - quinolizine, ou Ro 4-1284, d'autre part. Cette dernière substance est un neuroleptique voisin de la tétrabénazine, à effets précoces et fugaces (87).

## II - CHOIX DES ESPECES ANIMALES UTILISEES

Les impératifs qui ont guidé notre choix étaient essentiellement au nombre de deux :

- réaliser des lots de dimension importante de façon à pouvoir faire éventuellement une analyse statistique de certains résultats.

- disposer d'animaux présentant un comportement suffisamment simple et bien connu pour être aisément reproductible en tous temps.

Or, comme l'a montré Boissier (12), les espèces qui répondent le mieux à ces exigences, sont la Souris et le Rat. Les souris utilisées provenant d'un élevage unique mais de souche non pure, nous nous sommes assuré de l'homogénéité de leur population au moyen de l'un des tests retenus dans notre travail (motilité spontanée ; la description détaillée des conditions opératoires est donnée au chapitre III). L'histogramme de la figure 1 laisse supposer, et le tracé de la droite de Henry correspondante (figure 1 bis) confirme, que la répartition de 144 souris témoins, quant à leur comportement vis à vis de ce test, est parfaitement homogène (courbe de Gauss) et en particulier, qu'il n'existe pas, parmi les animaux utilisés, deux populations différentes

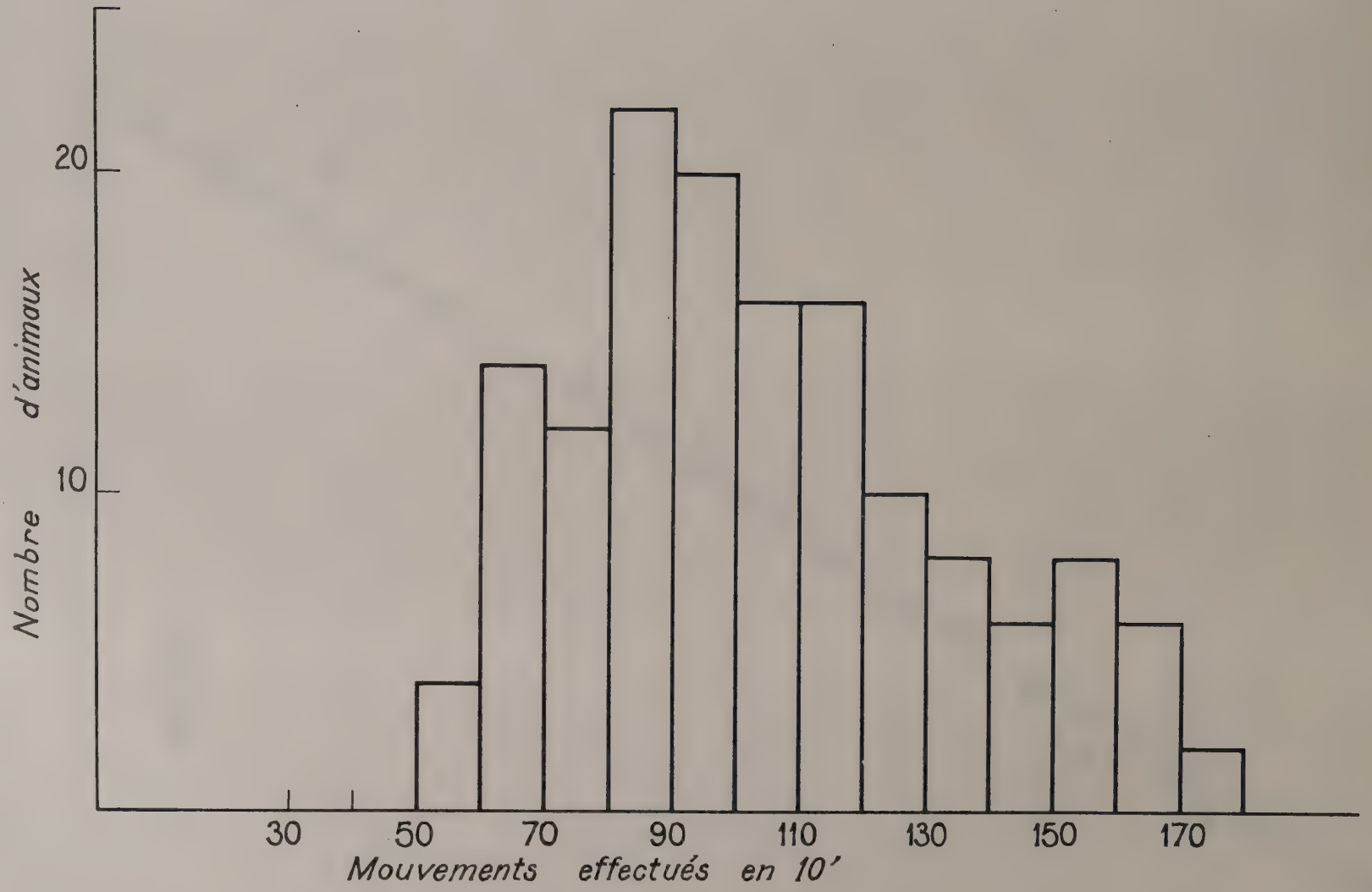
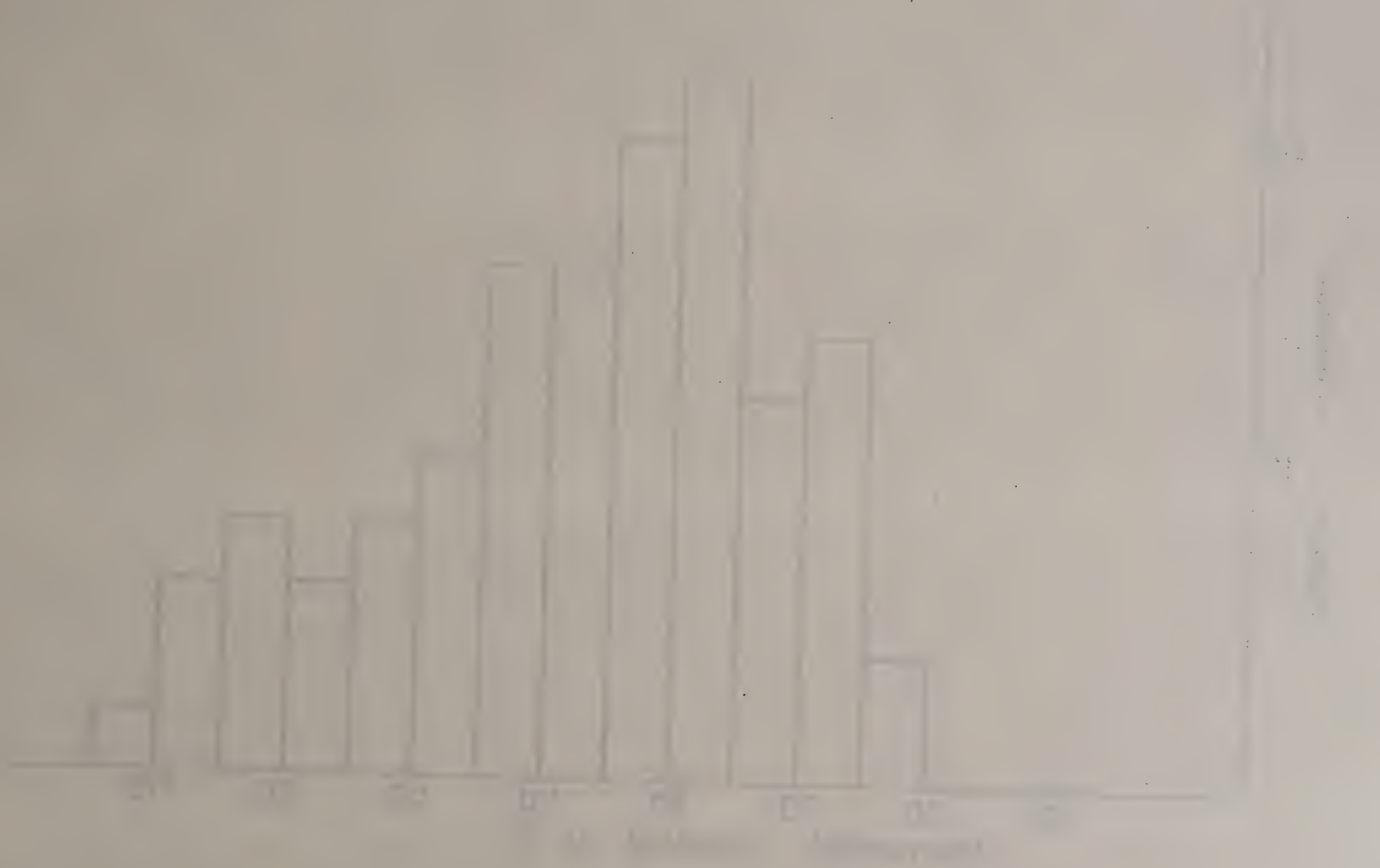



*Figure 1* — Motilité spontanée de la souris



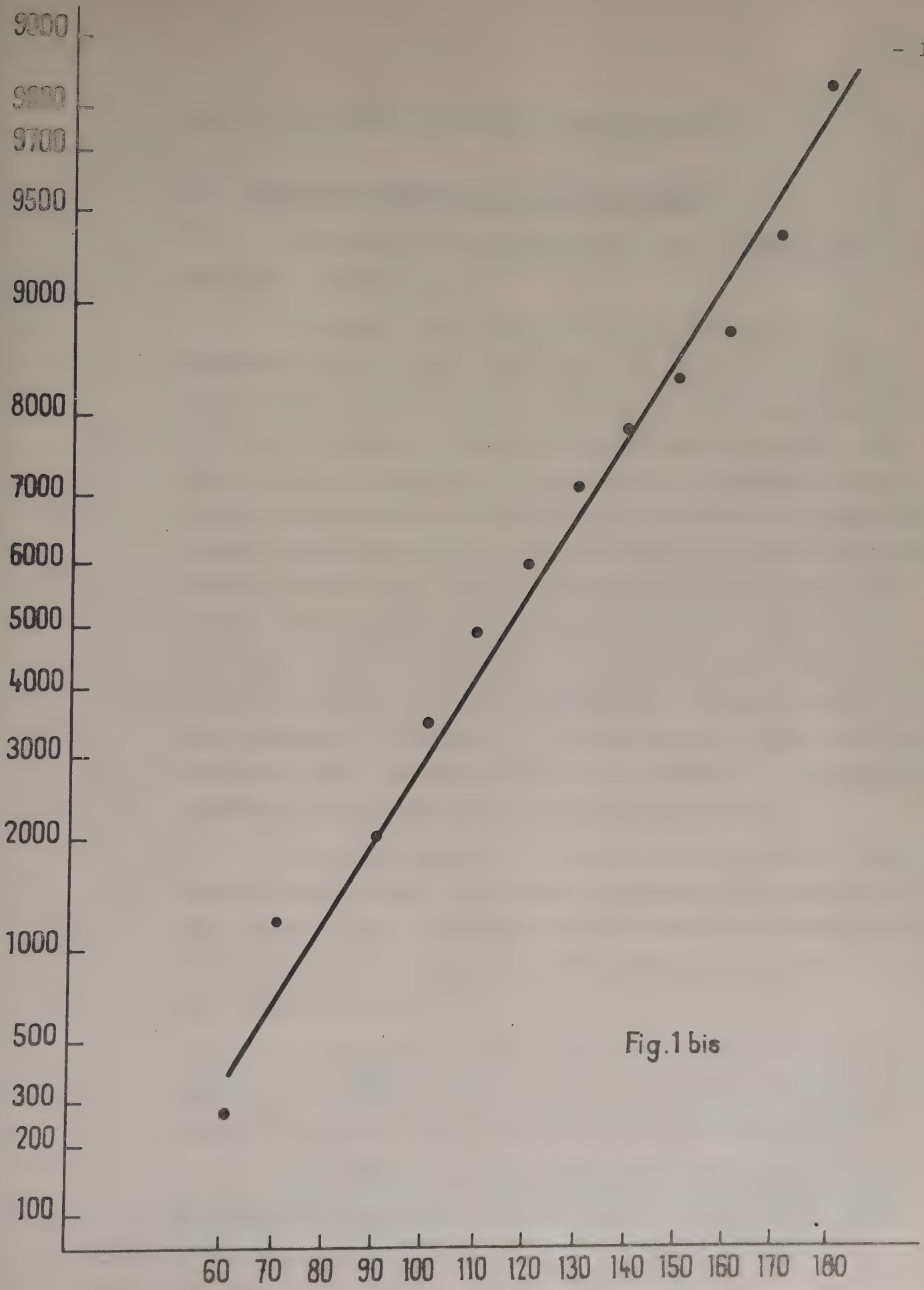

9800
9700
9500
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
500
300
200
100
60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170 180

Fig.1 bis

(souris "actives" et souris "non actives").

III - CHOIX DES METHODES ET JUSTIFICATION :

Ce choix a été inspiré par les considérations générales suivantes :

1) Nous avons voulu, en utilisant sept tests différents, d'une part multiplier les éléments d'information, d'autre part, obtenir, dans la mesure du possible, le plus grand nombre de résultats concordants. En effet, une seule réponse positive à l'un des tests envisagés est tout à fait insuffisante en elle-même pour permettre de conclure qu'une drogue possède une action centrale de type déterminé; d'autres composantes, périphériques ou métaboliques entre autres, interviennent et la réponse observée n'est que la résultante de tous ces facteurs. Dans ces conditions, seule l'accumulation de résultats concordants sur différents tests dans lesquels la composante centrale joue un rôle important, sinon exclusif, pourra permettre de conclure à l'existence de propriétés psychotropes d'un type déterminé.

2) La recherche de l'existence simultanée d'une action neuroleptique et d'effets sympatho-et/ou adrénolytiques pour une même substance oriente notre choix vers des méthodes susceptibles de mettre en évidence des propriétés de type psycholeptique.

3) Toutefois, les tests à retenir doivent aussi permettre de déceler d'éventuelles propriétés pharmacologiques d'un autre type, en particulier psychoanaleptique.

4) Enfin, il était souhaitable de n'avoir recours qu'à des techniques dont nous avions une expérience assez

large sur le plan pratique et sur celui de l'interprétation des résultats.

Eu égard à ces considérations de base, nous avons d'abord sélectionné quelques tests d'orientation générale en matière de propriétés psychotropes.

1) l'action sur la température rectale : l'apparition d'une éventuelle hypothermie ne peut constituer qu'une présomption en faveur d'une action centrale de type psycholeptique, puisque des facteurs périphériques (vasodilatation par exemple) sont susceptibles d'influer sur la température rectale. De même l'éventualité de l'apparition d'une action hyperthermisante ne doit pas conduire à une conclusion hâtive en faveur d'une action de type psychoanaleptique ou psychodysleptique.

2) L'action sur l'activité motrice spontanée de la Souris est encore une méthode d'orientation générale. L'interprétation des résultats de ce test de comportement en situation libre, doit être conduite avec prudence , car si une réduction de la motilité spontanée est le signe le plus banal d'une action sédative (8), donc psycholeptique, on sait aussi qu'elle peut être le résultat d'une manifestation non spécifique de toxicité, ou d'une action de type anxiogène (12) . C'est pourquoi il convient de combiner les résultats fournis par ce test avec ceux d'une observation directe des animaux, qui permettra dans un certain nombre de cas d'éviter des erreurs d'interprétation.

3) La potentialisation de la narcose barbiturique est une propriété générale des psycholeptiques. Cependant quand elle est observée, elle ne permet pas pour autant de

conclure à un effet dépresseur central (13), car d'autres facteurs peuvent intervenir, en particulier un facteur biochimique : c'est ainsi que les I.M.A.O., par inhibition enzymatique aspécifique , peuvent prolonger dans certaines conditions, la narcose barbiturique.

4) La ptose palpébrale, difficile à distinguer chez la Souris du blépharospasme, est un bon argument en faveur de l'existence d'une action psycholeptique. Pour la réserpine , il a été récemment montré que cette ptose est essentiellement en rapport avec un mécanisme d'action central (91).

Trois autres tests, plus spécifiques d'une action de type neuroleptique, ont également été mis en oeuvre :

1) La protection contre la toxicité de la dexamphétamine chez les souris groupées. Il est intéressant de noter qu'à côté de nombreuses molécules phénothiaziniques, non exclusivement neuroleptiques d'ailleurs, quelques adréno-et/ou sympatholytiques sont réputés offrir une protection efficace (3,65,66,99,100). Nous avons voulu vérifier s'il s'agit là de cas particuliers ou bien d'une règle générale.

2) La protection contre l'apparition de mouvements stéréotypés de la sphère buccale ("Zwangsnagen") induits chez le Rat par l'apomorphine (94) : c'est l'un des tests les plus sensibles d'une action neuroleptique.

3) Enfin, l'éventuelle apparition de phénomènes cataleptiques chez le Rat a été recherchée systématiquement avec les substances étudiées. On sait en effet qu'on ne peut pas classer une substance parmi les neuroleptiques, si elle ne provoque pas d'effets secondaires de type extrapyramidal chez

l'animal comme chez l'Homme (30).

Nombre d'autres méthodes d'étude des effets psychotropes auraient encore pu trouver leur place dans ce travail. Les résultats recueillis au moyen des tests retenus nous sont toutefois apparus suffisants dans un premier temps pour juger de l'activité centrale des substances faisant l'objet de notre travail. Un examen plus approfondi chez l'animal reste souhaitable, mais seule la clinique permettra de conclure dans la mesure où toutes ces drogues pourraient être administrées à l'Homme.

## IV - CONDITIONS GENERALES D'EXPERIMENTATION

A l'exception de l'α-méthyl dopa et du Ro 4-1284 , les substances étudiées ont été utilisées sous la forme des sels suivants (doses exprimées en sel) :

- chlorhydrate de phénoxybenzamine
- chlorhydrate de dibénamine
- méthane-sulfonate de phentolamine
- chlorhydrate de yohimbine
- méthane-sulfonate de dihydro-ergotamine
- chlorhydrate de propranolol
- sulfate neutre de guanéthidine
- tosylate de brétylium
- chlorhydrate de chlorpromazine

Toutes ces substances ont été administrées sous forme de solutions récemment préparées. Dans tous les cas, sauf pour les fortes doses d'α-méthyl dopa, où nous avons dû recourir à des suspensions gommeuses, la solubilité dans

l'eau est suffisante pour préparer des solutions de concentrations telles que l'on administre toujours aux animaux les volumes suivants :

- 0,5 ml pour 20 g de poids corporel pour la Souris
- 1 ml pour 100 g de poids corporel pour le Rat.

Les administrations ont été, sauf indication contraire, réalisées par la voie intrapéritonéale.

Les animaux utilisés comme témoins ont reçu de l'eau distillée dans les mêmes conditions.

Nous avons utilisé exclusivement des animaux mâles, afin d'éviter une éventuelle différence de sensibilité au cours du cycle oestral ; leur poids était sensiblement constant (18 à 22 g pour les souris et 120 à 140 g pour les rats).

Enfin, pour tous les tests utilisés, les animaux ont été répartis, au hasard, entre les différents lots, ceci afin que ceux qui fuient la main de l'expérimentateur ne se retrouvent pas tous dans le dernier. Ce tirage au sort permet d'homogénéiser la réactivité des lots.

# C H A P I T R E II

## ACTION SUR LA TEMPERATURE RECTALE

Dans ce chapitre, nous rapportons les résultats de l'étude de l'évolution dans le temps de la température rectale de la Souris et du Rat sous l'influence d'une gamme de doses de chacune des substances sympatho-et/ou adrénolytiques sélectionnées.

### I - METHODE

Les animaux sont placés dans le laboratoire, dont la température est de 23 ± 1° c, deux heures au moins avant le début de toute expérience. Ceux dont la température initiale s'écarte alors de ± 0,7° des températures moyennes générales de base [37,4° (Souris) et 37,0° (Rat)] sont éliminés.

La répartition des animaux s'effectue au hasard en lots de 7 pour les souris (2 lots, soit 14 animaux par dose de chaque produit, ont été utilisés) et en lots de 5 pour les rats (1 ou 2 lots par dose de chaque produit).

Les sept souris d'un même lot sont placées dans la même boîte en plexiglass (19 x 9,5 x 9 cm), garnie de copeaux et à couvercle métallique percé de trous ; en ce qui concerne les rats, chaque animal est placé dans une boîte individuelle du type précédemment décrit.

Les températures sont déterminées au moyen de sondes rectales porteuses de thermocouples, munies de repères

permettant de les enfoncer à une profondeur constante, les résultats étant lus sur un cadran gradué en dixièmesde degrés centigrades (Electric Universal Thermometer TE 3, Elektrolaboratoriet, Copenhague). Pendant les mesures les animaux ont été maintenus par simple contention manuelle.

Cette détermination s'effectue chez tous les animaux avant toute expérience, puis, toutes les quinze minutes pendant la première heure après l'administration de la substance essayée, puis toutes les 30 ou 60 minutes pendant les cinq heures suivantes.

Aussitôt après la première prise de température, les animaux reçoivent le produit étudié en solution aqueuse par voie intrapéritonéale, les lots témoins recevant de l'eau distillée.

## II - RESULTATS

1) la cinétique d'action sur la température rectale de la Souris des différentes doses des onze substances étudiées apparaît sur les figures 2 à 12.

2) la cinétique d'action sur la température rectale du Rat des différentes doses des onze substances étudiées apparaît sur les figures 13 à 23.

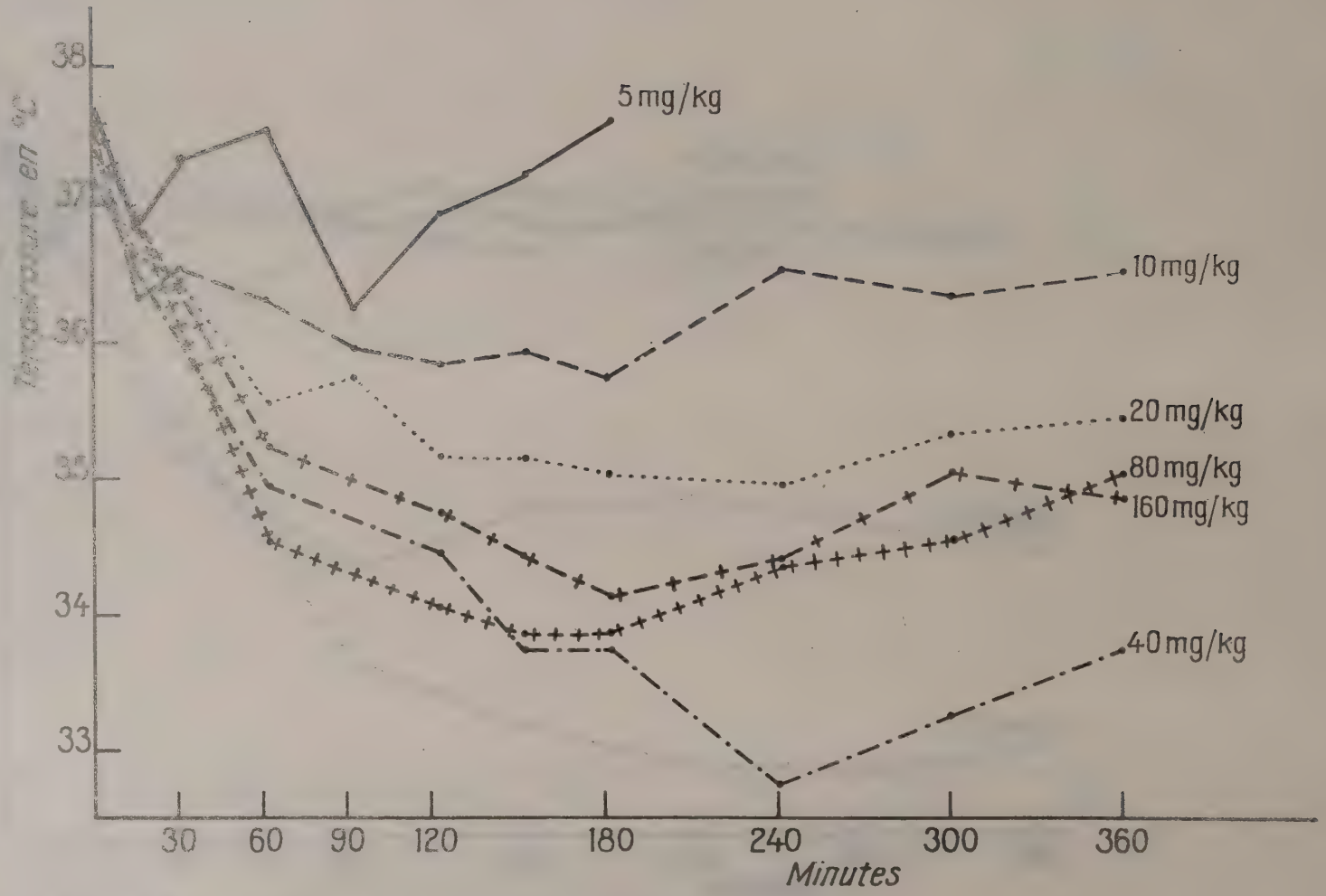



*Figure 2* — Cinétique d'action de la Phénoxybenzamine sur la température rectale de la souris

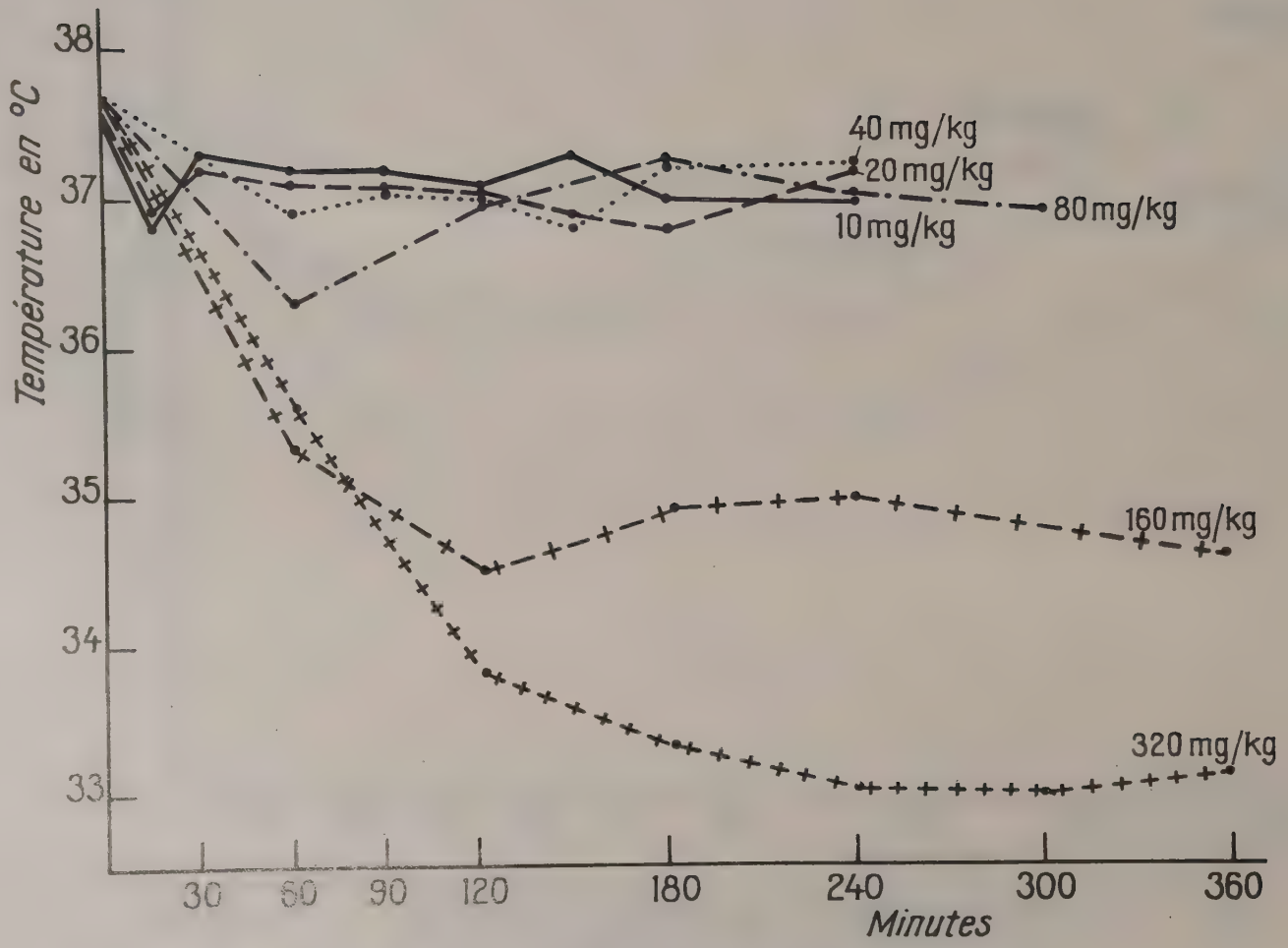



*Figure 3* — Cinétique d'action de la Dibénamine sur la température rectale de la souris

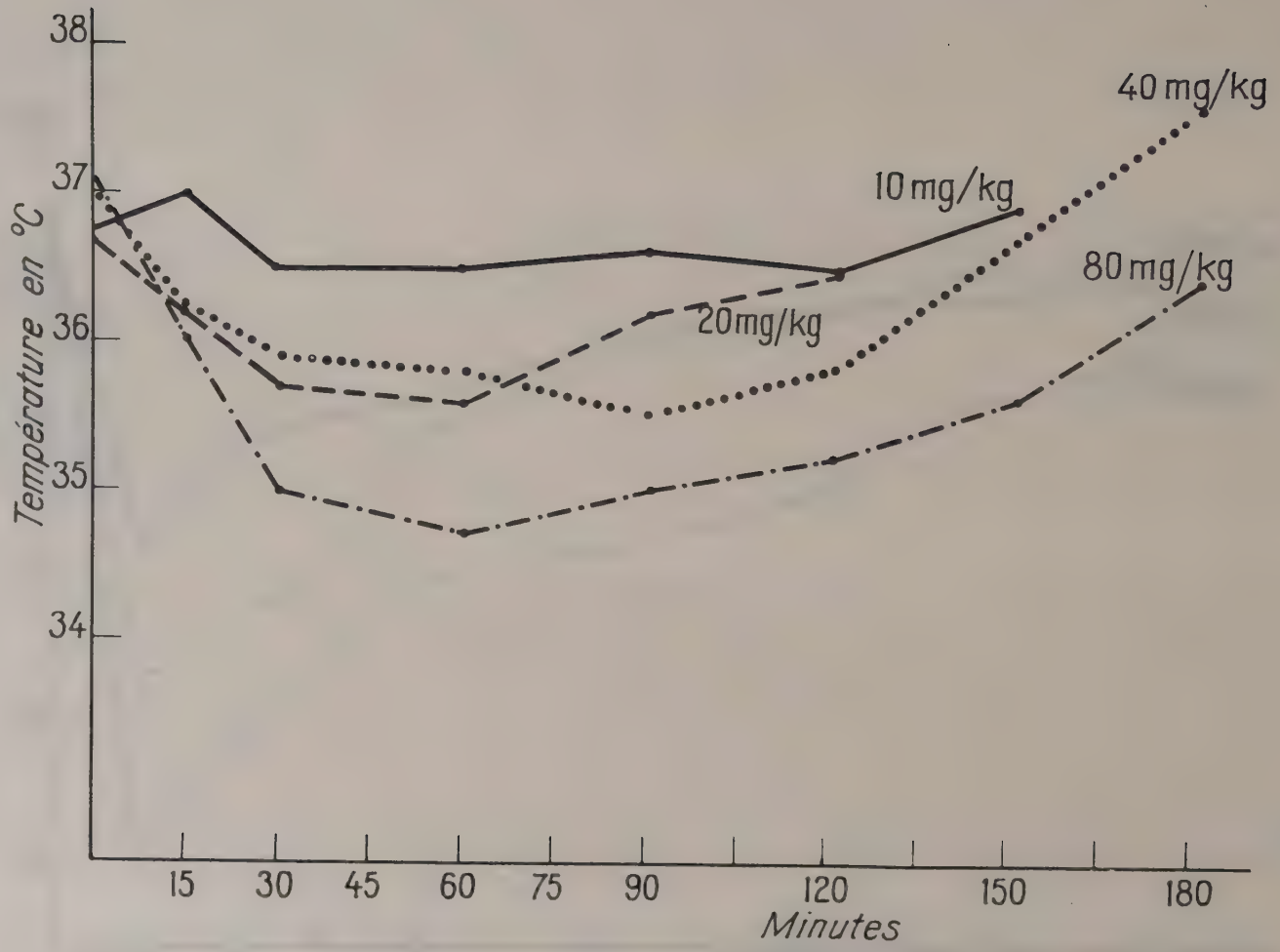



*Figure 4* Cinétique d'action de la Phentolamine sur la température rectale de la souris

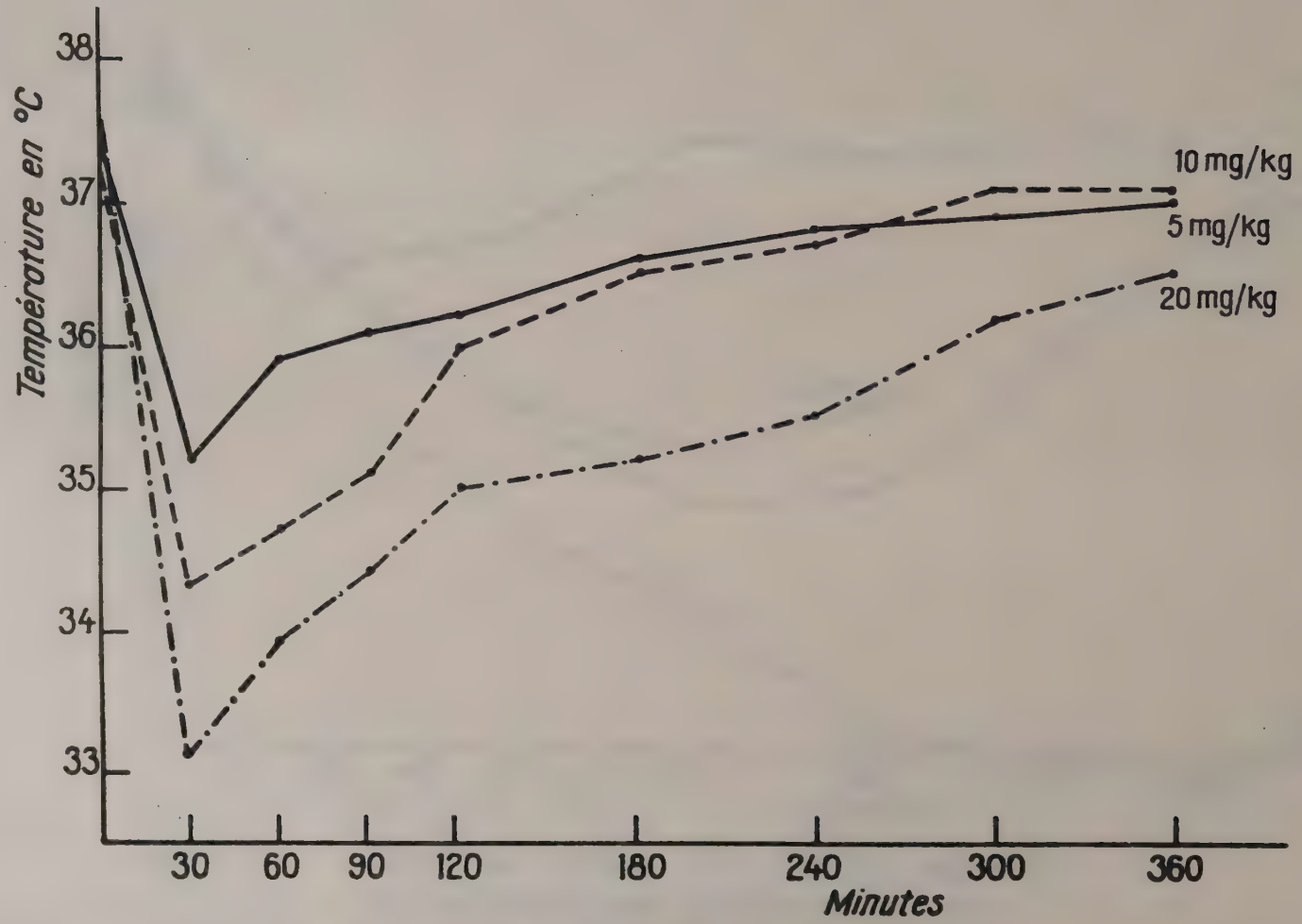



*Figure 5* — Cinétique d'action de la Yohimbine sur la température rectale de la souris

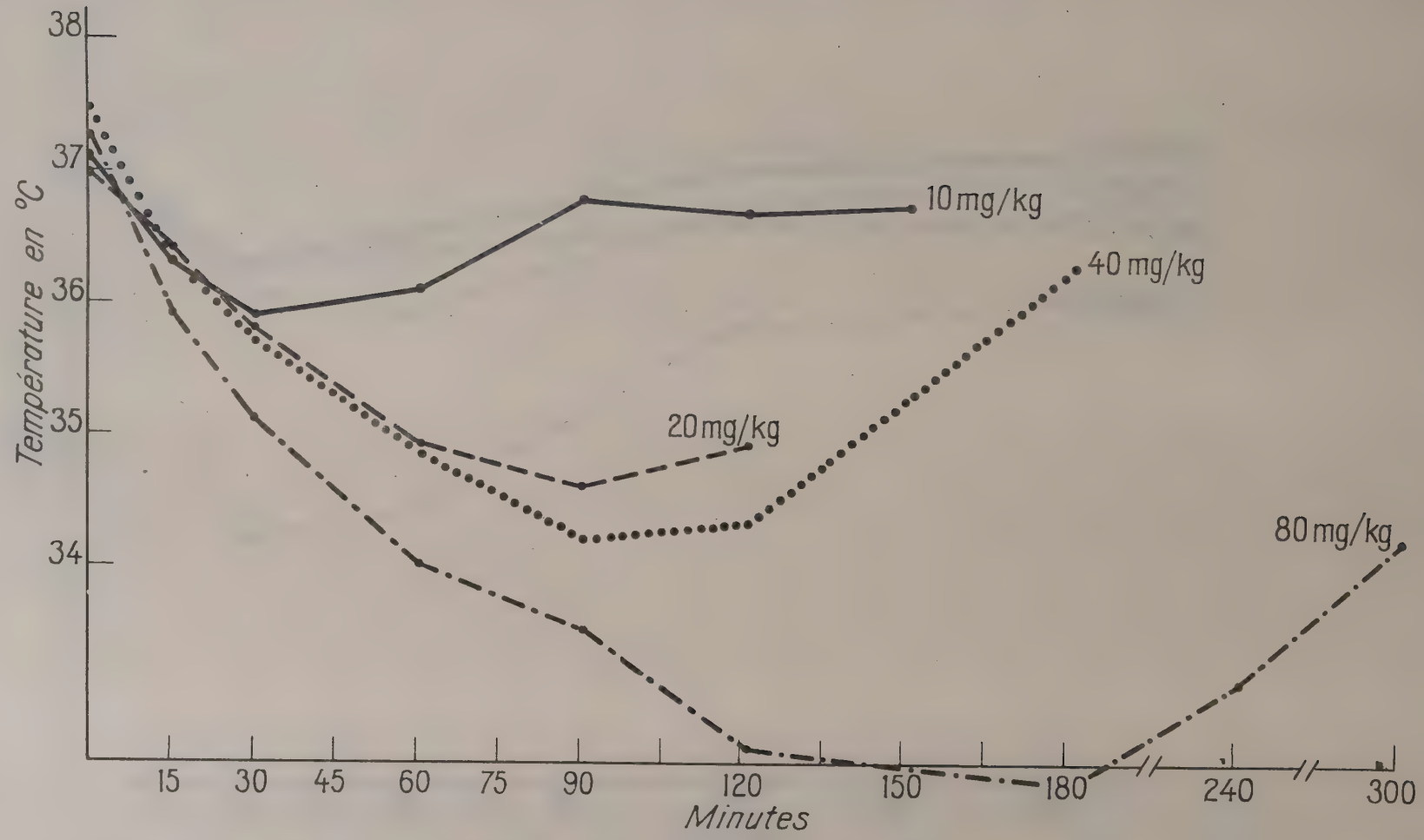



*Figure 6—* Cinétique d'action de la Dihydro-ergotamine sur la température rectale de la souris

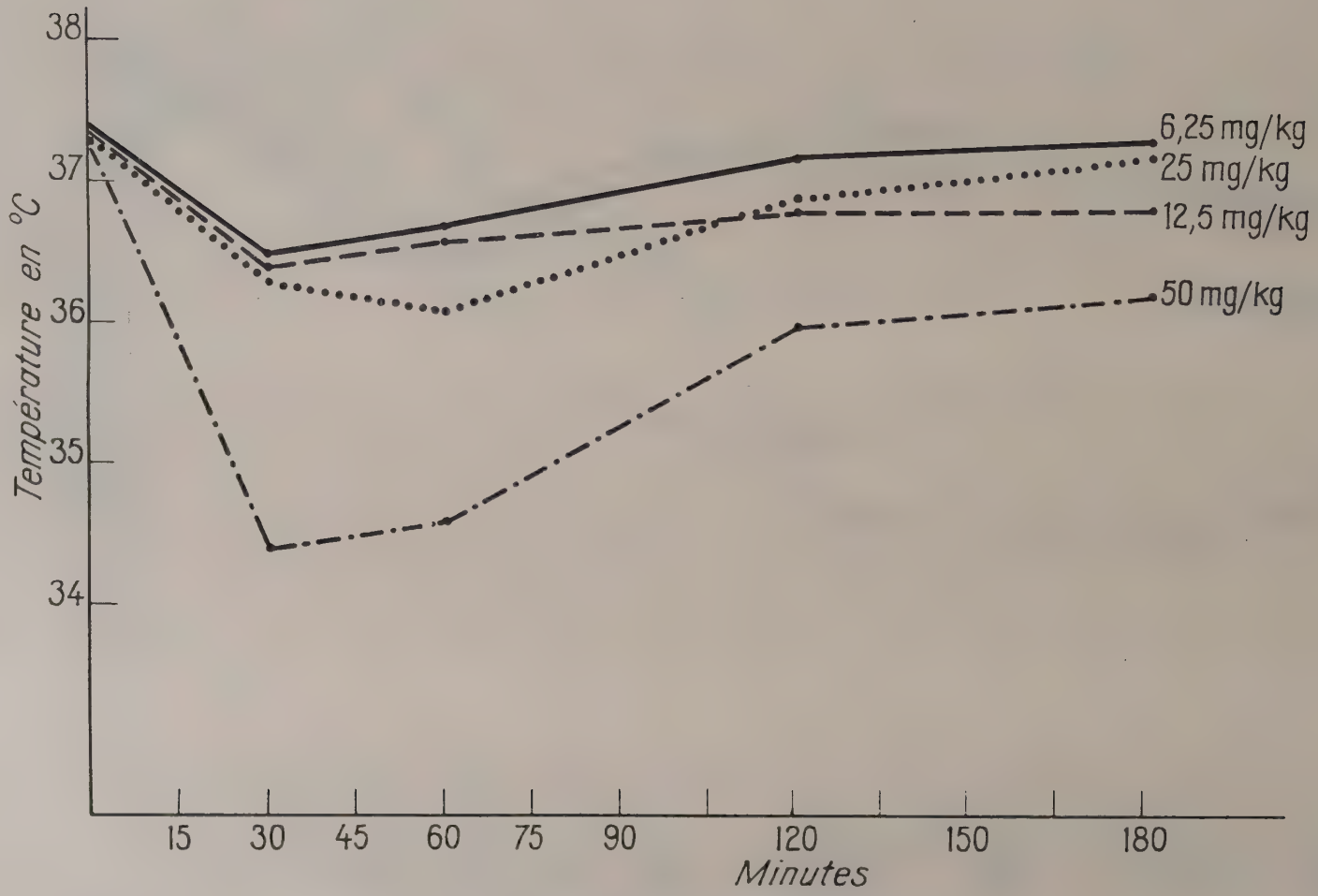



*Figure 7 —* Cinétique d'action du Propranolol sur la température rectale de la souris

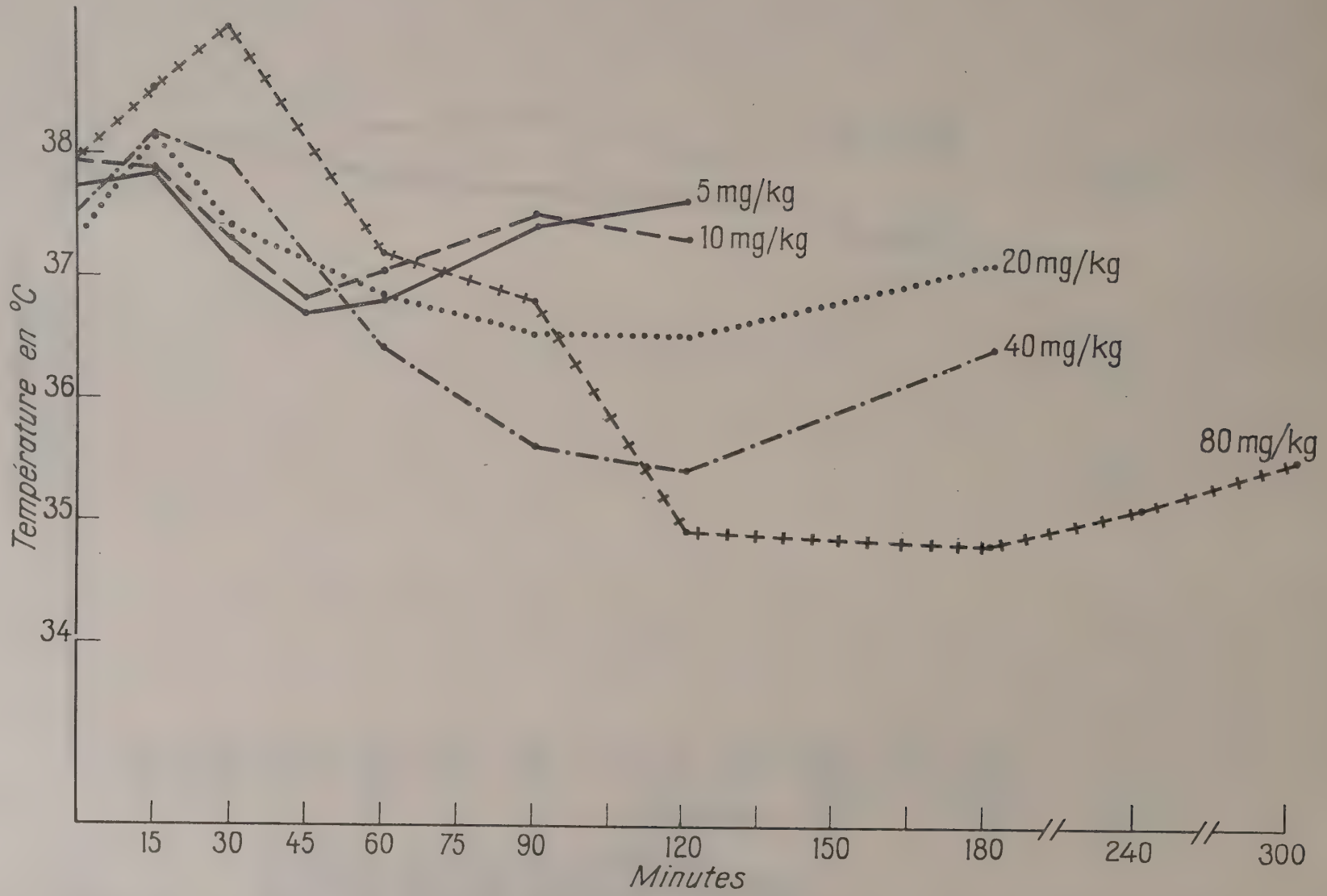



*Figure 8* Cinétique d'action de la Guanéthidine sur la température rectale de la souris

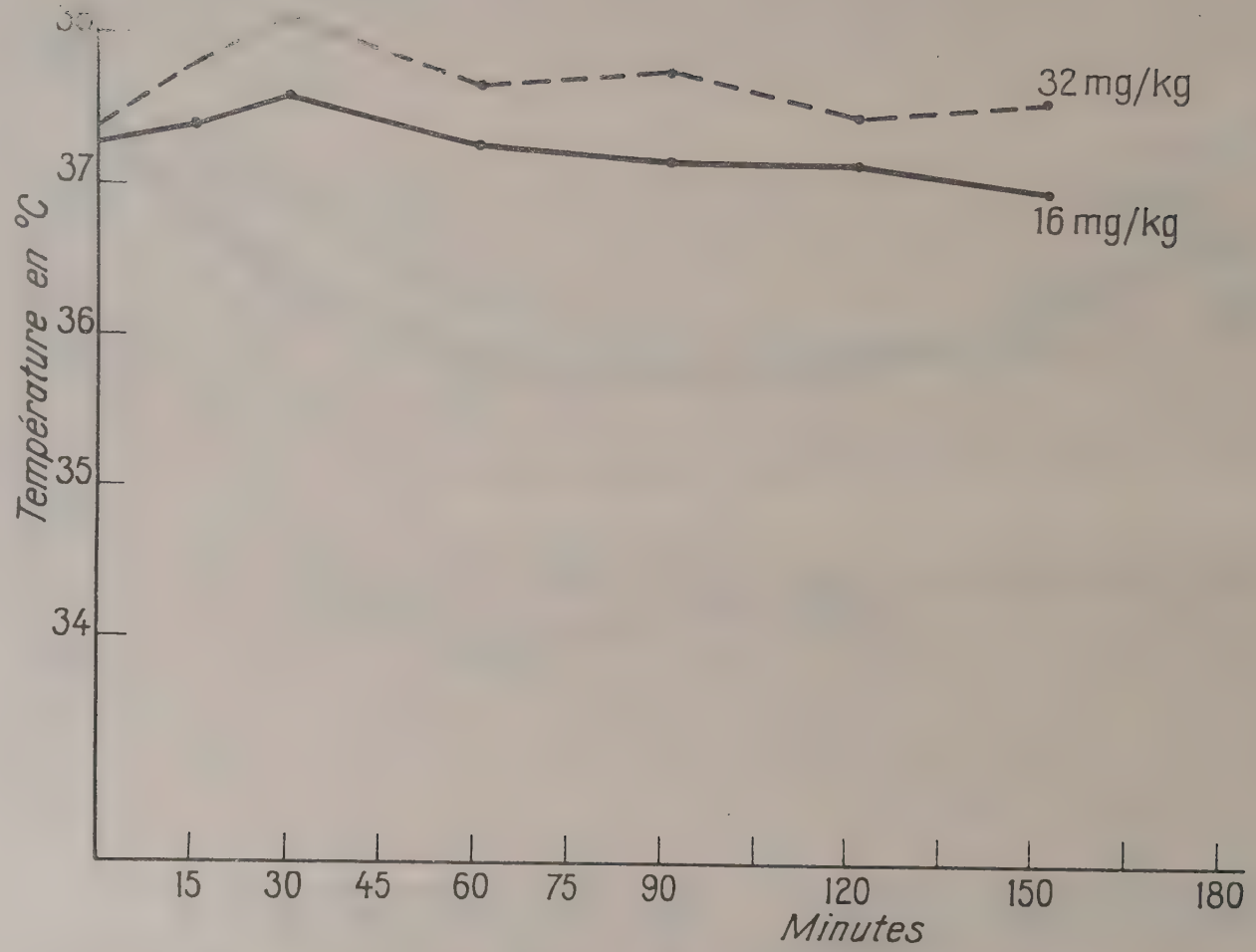



*Figure 9 —* Cinétique d'action du Brétylium sur la température rectale de la souris

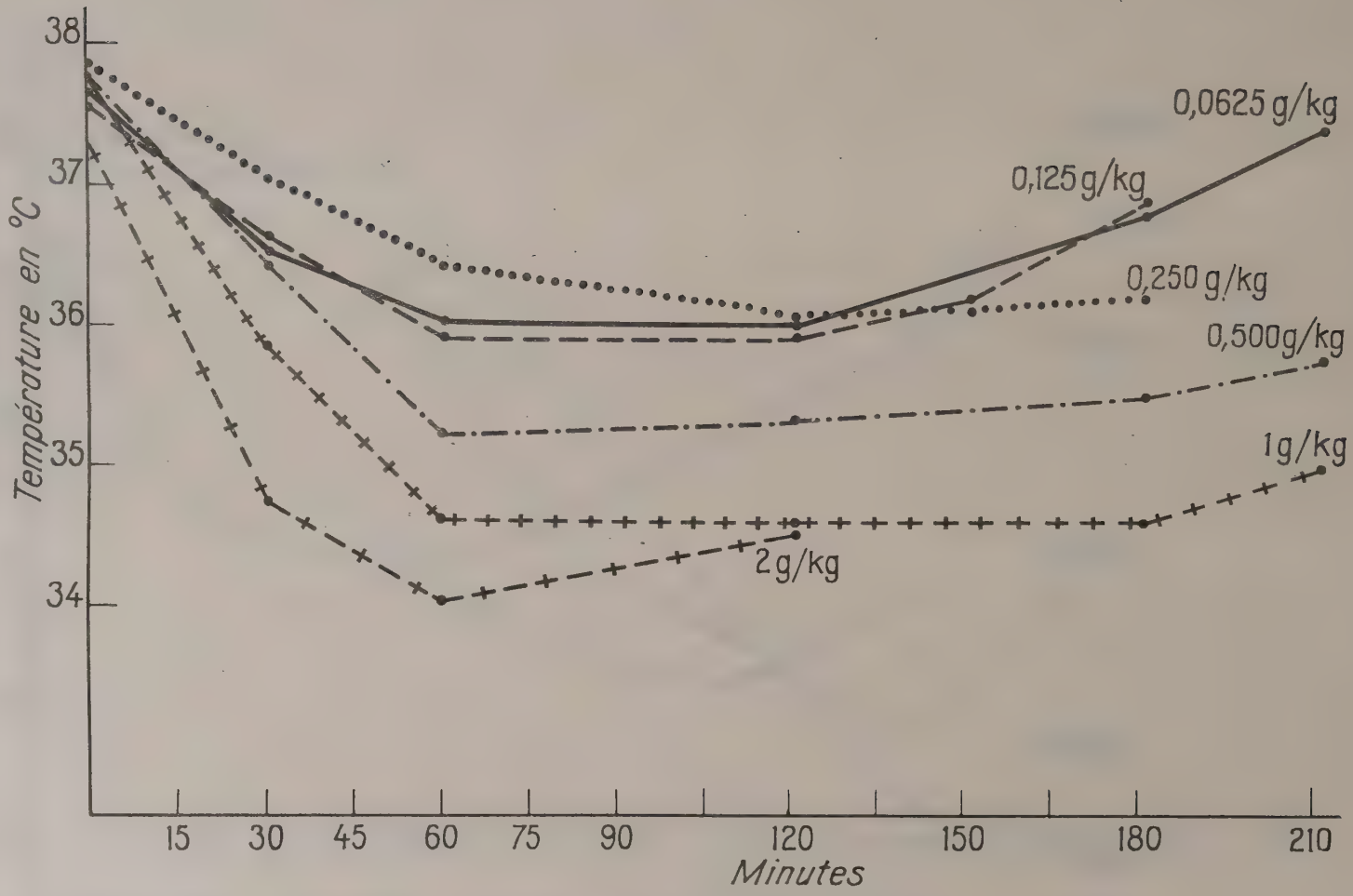



*Figure 10* Cinétique d'action de l'α-méthyl dopa sur la température rectale de la souris

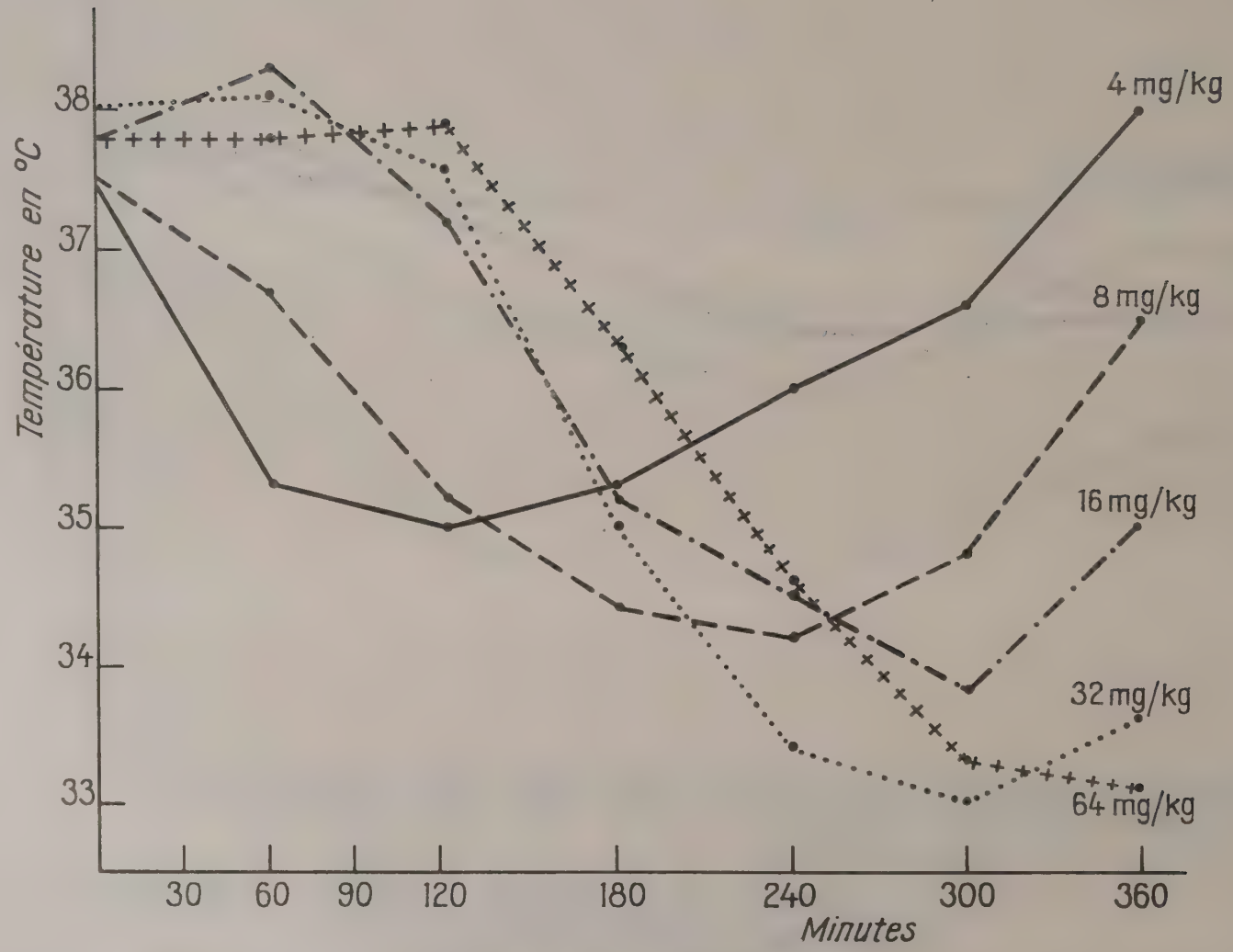



*Figure 11* — Cinétique d'action de la Chlorpromazine sur la température rectale de la souris.

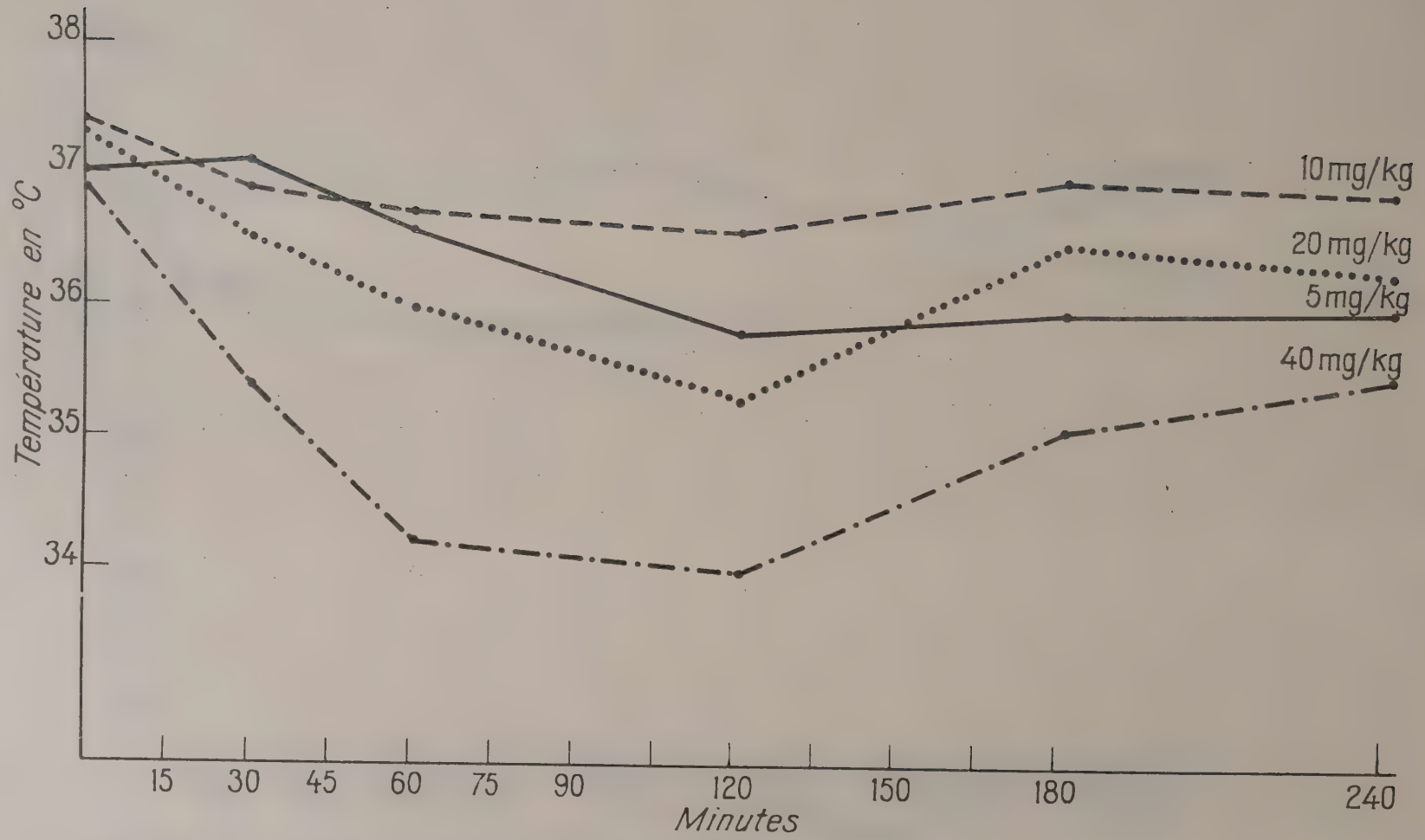



*Figure 12* — Cinétique d'action du Ro 4-1284 sur la température rectale de la souris

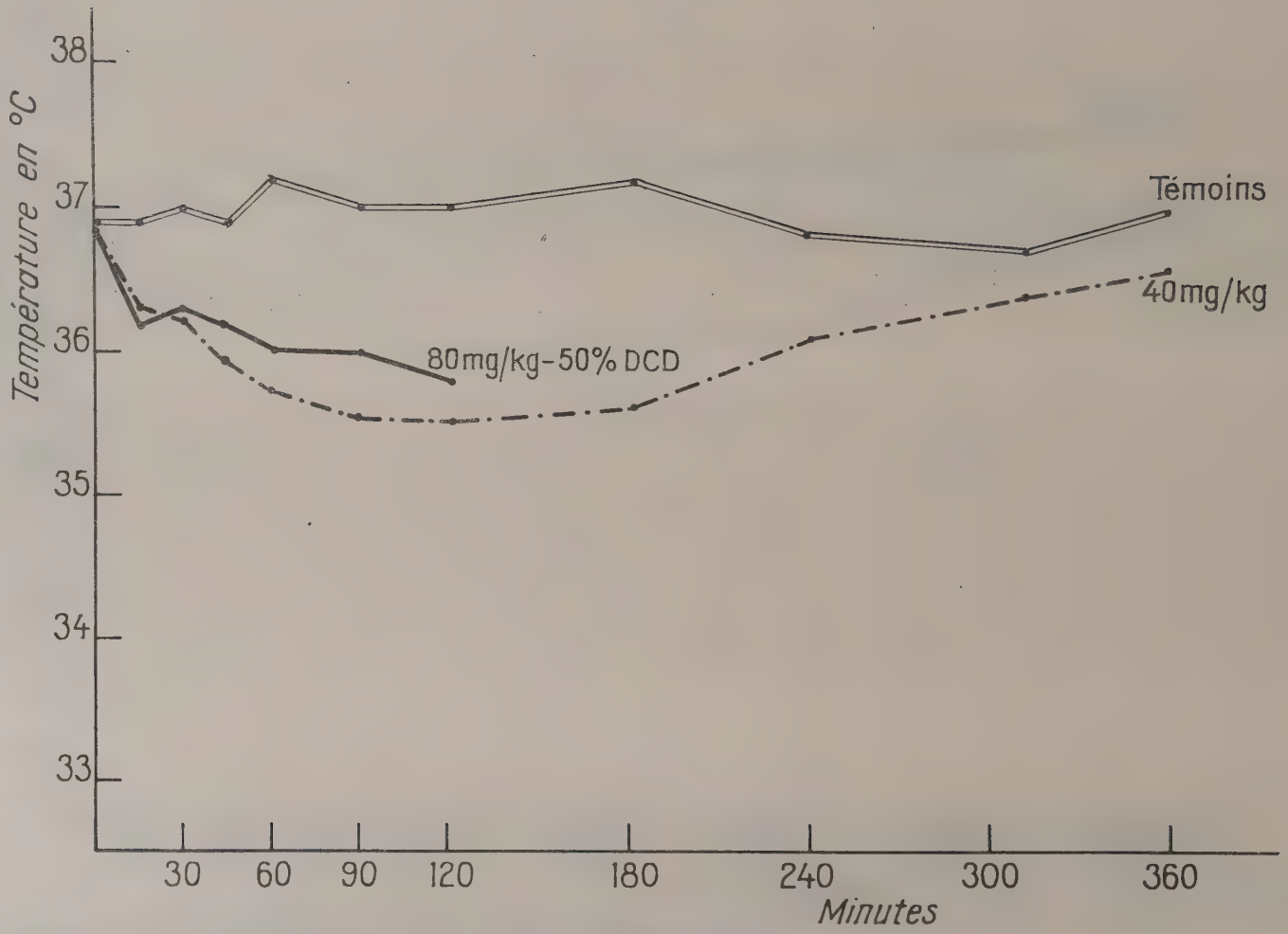



*Figure 13* — Cinétique d'action de la Phénoxybenzamine sur la température rectale du rat.

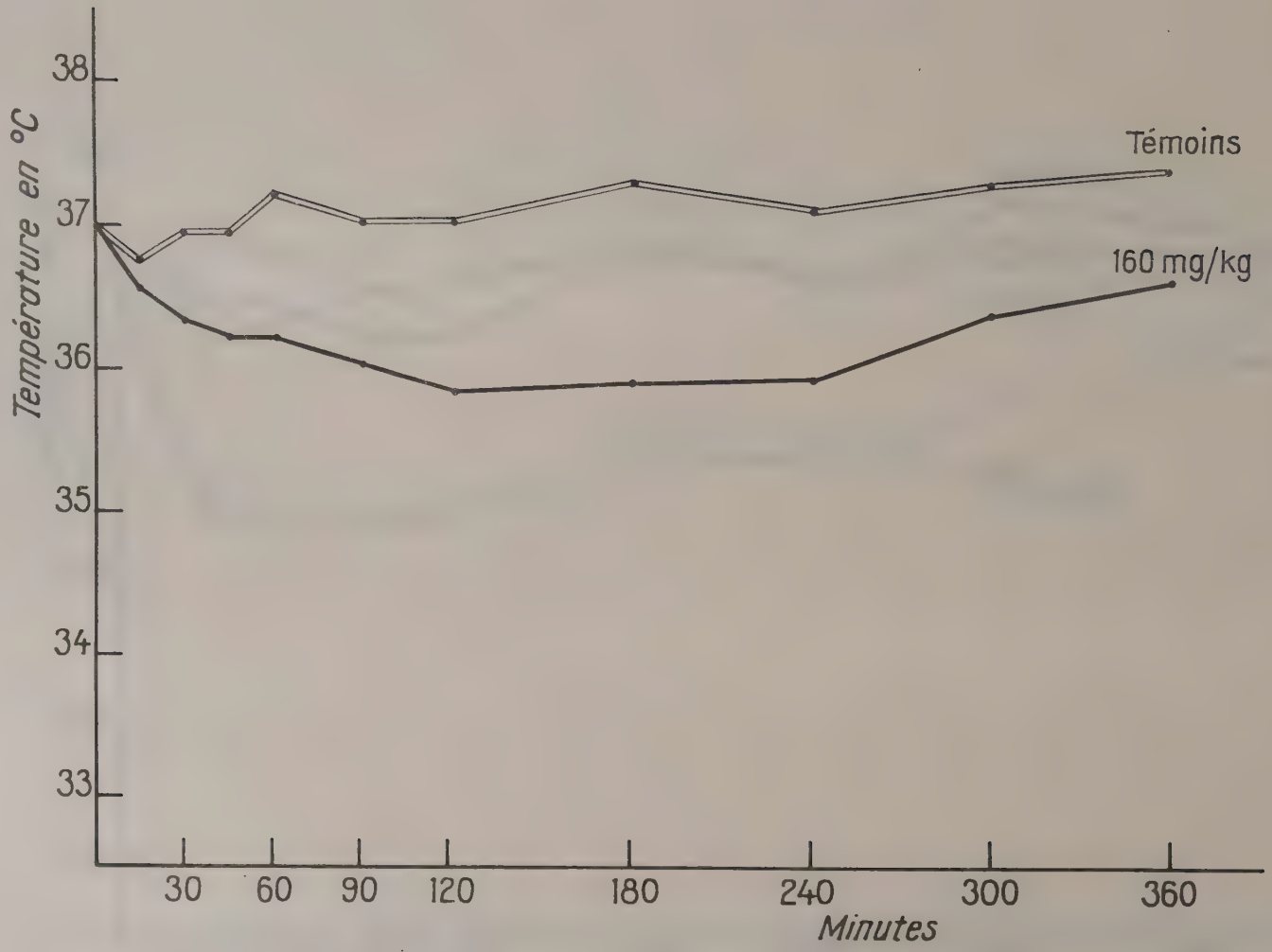



*Figure 14* — Cinétique d'action de la Dibénamine sur la température rectale du rat.

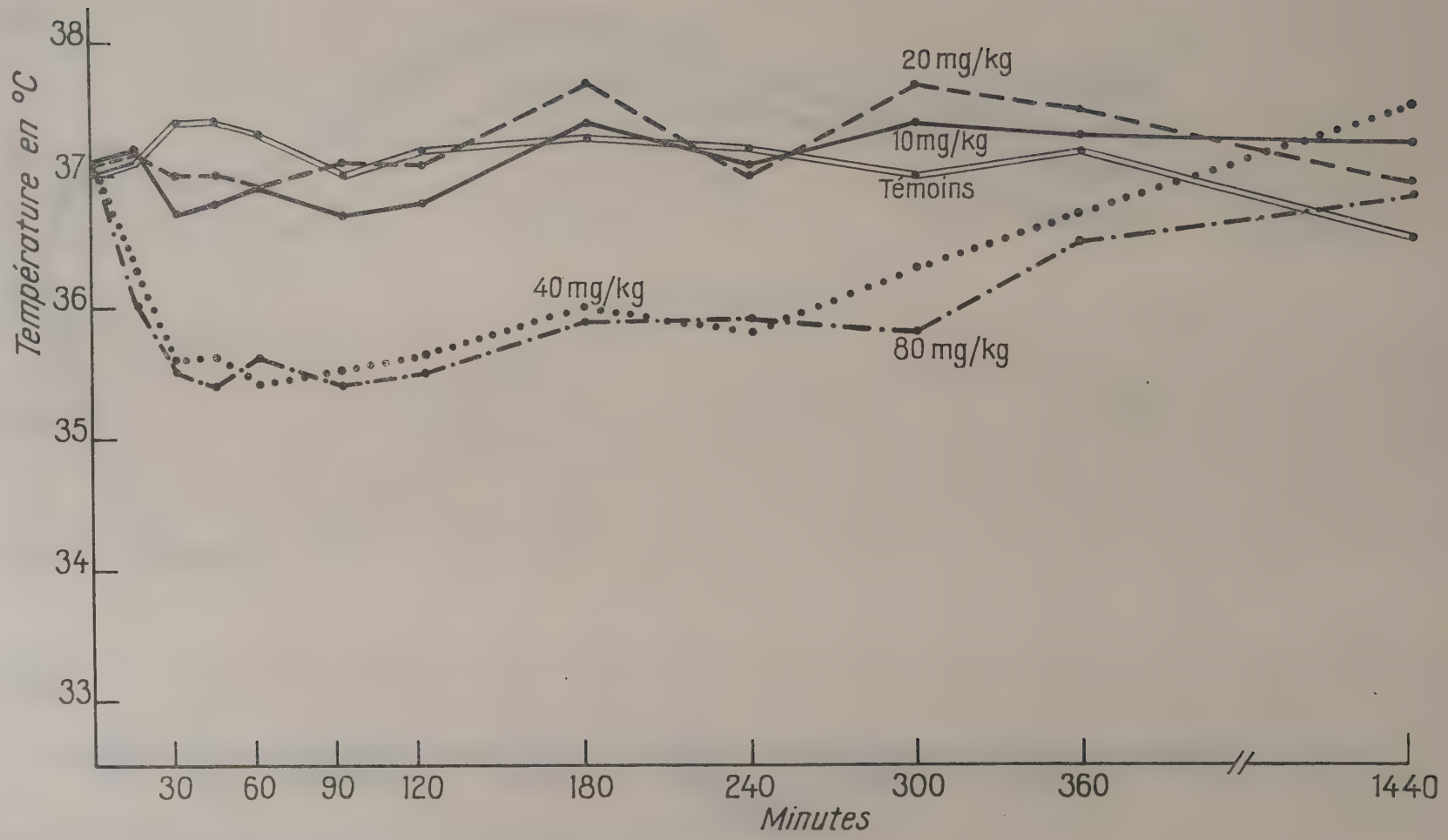



*Figure 15* — Cinétique d'action de la Phentolamine sur la température rectale du rat.

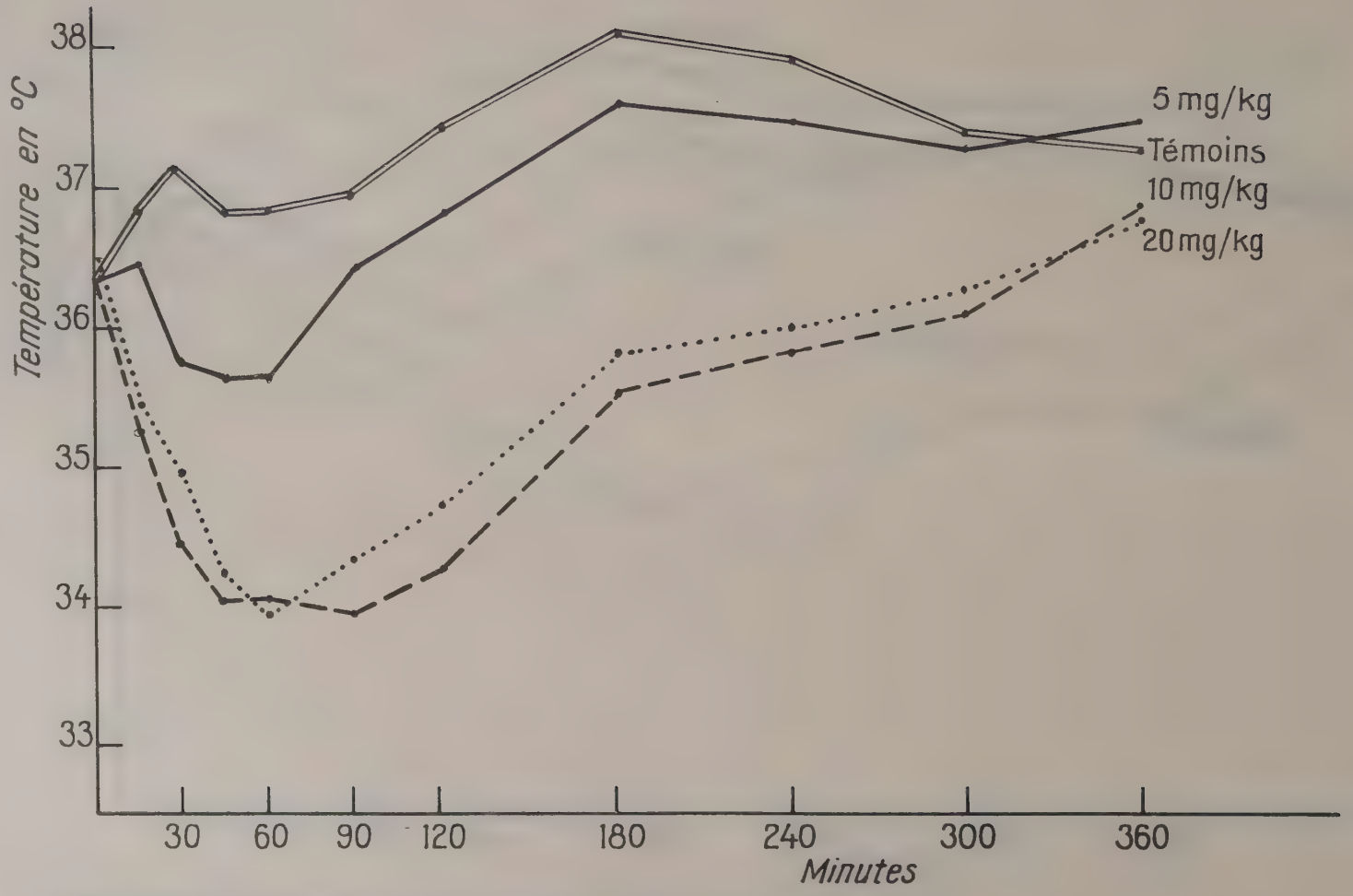



*Figure 16* — Cinétique d'action de la Yohimbine sur la température rectale du rat.

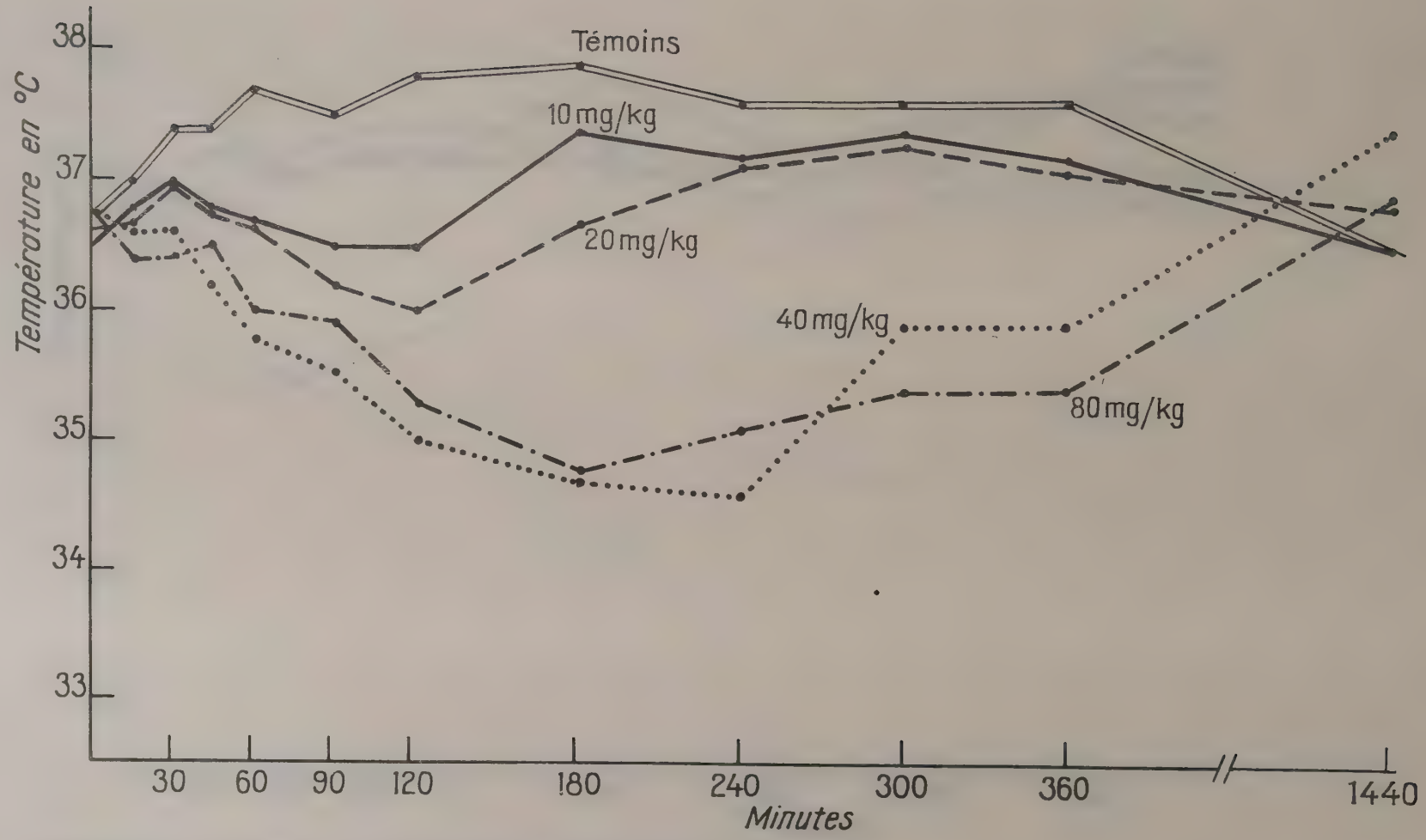



*Figure 17*— Cinétique d'action de la Dihydro-ergotamine sur la température rectale du rat.

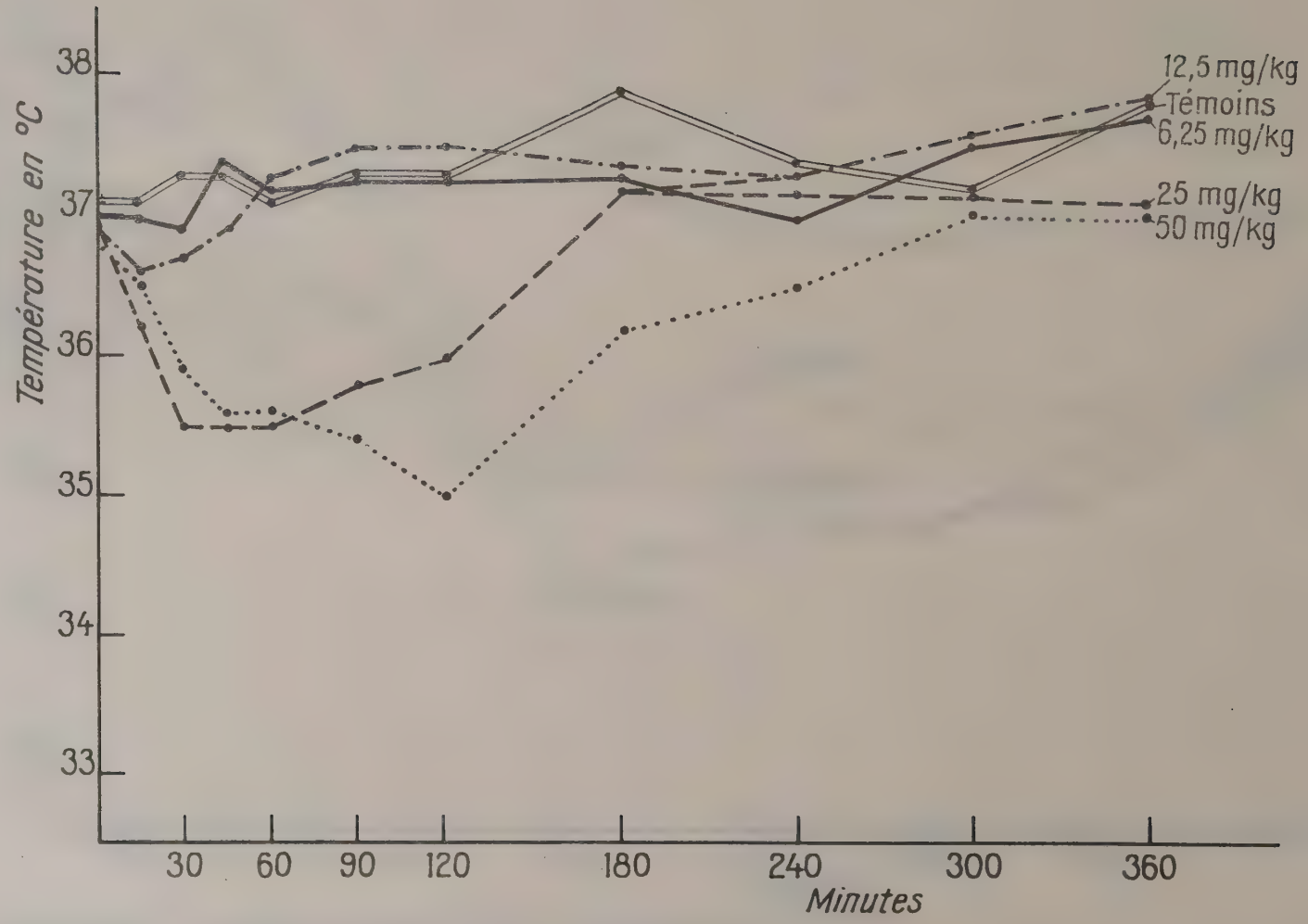



*Figure 18* — Cinétique d'action du Propranolol sur la température rectale du rat.

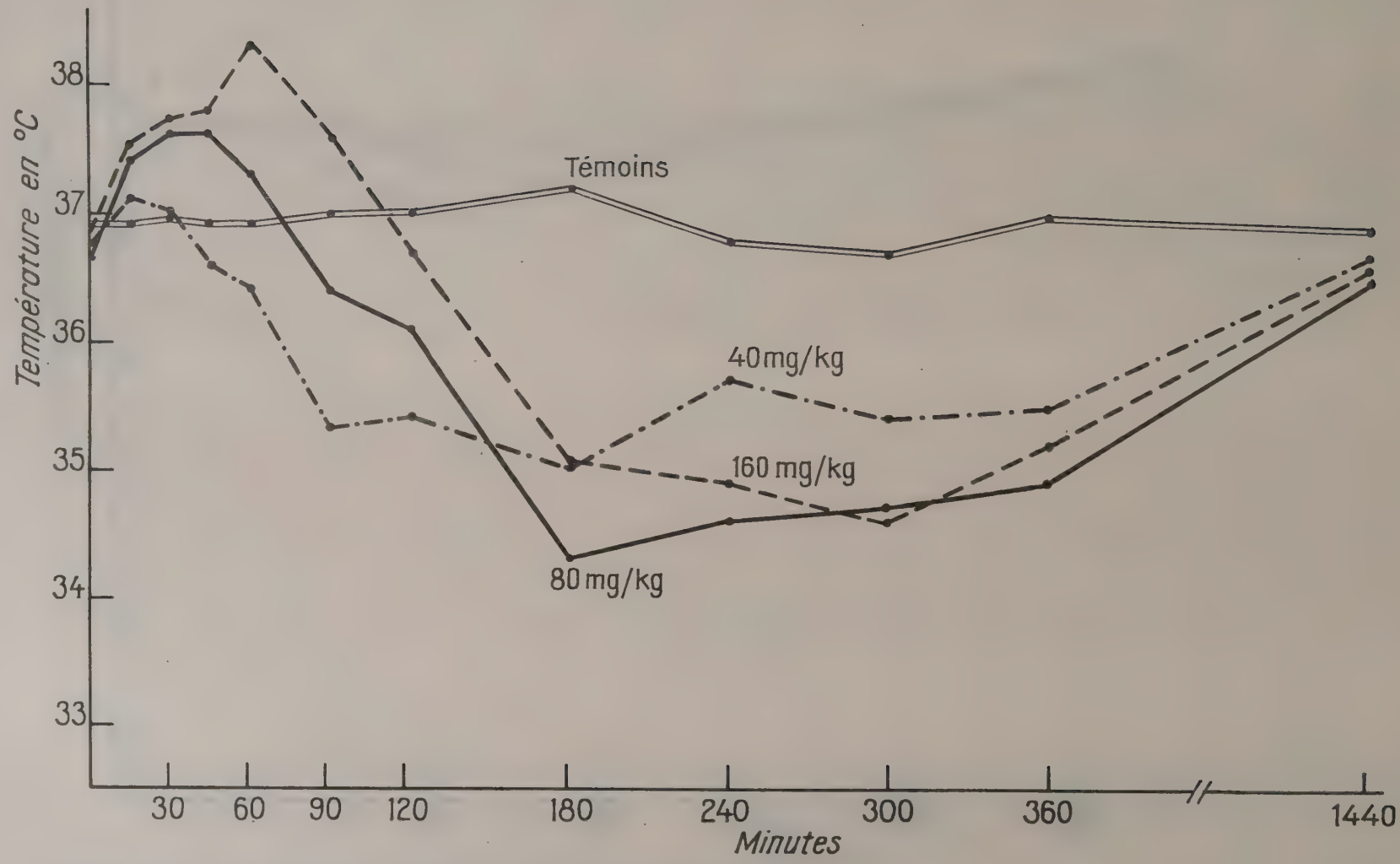



*Figure 19*— Cinétique d'action de la Guanéthidine sur la température rectale du rat.

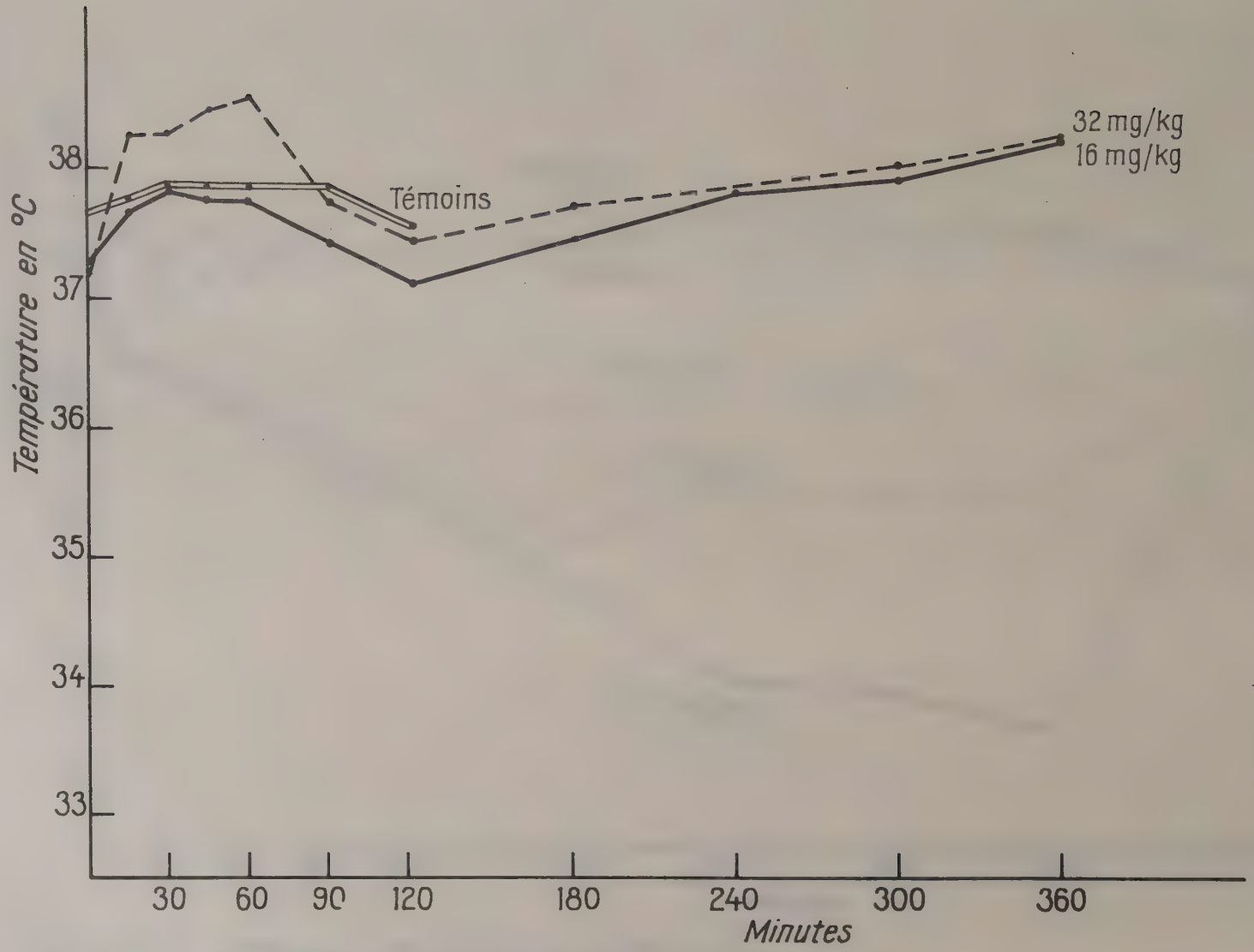



*Figure 20* — Cinétique d'action du Brétylium sur la température rectale du rat.

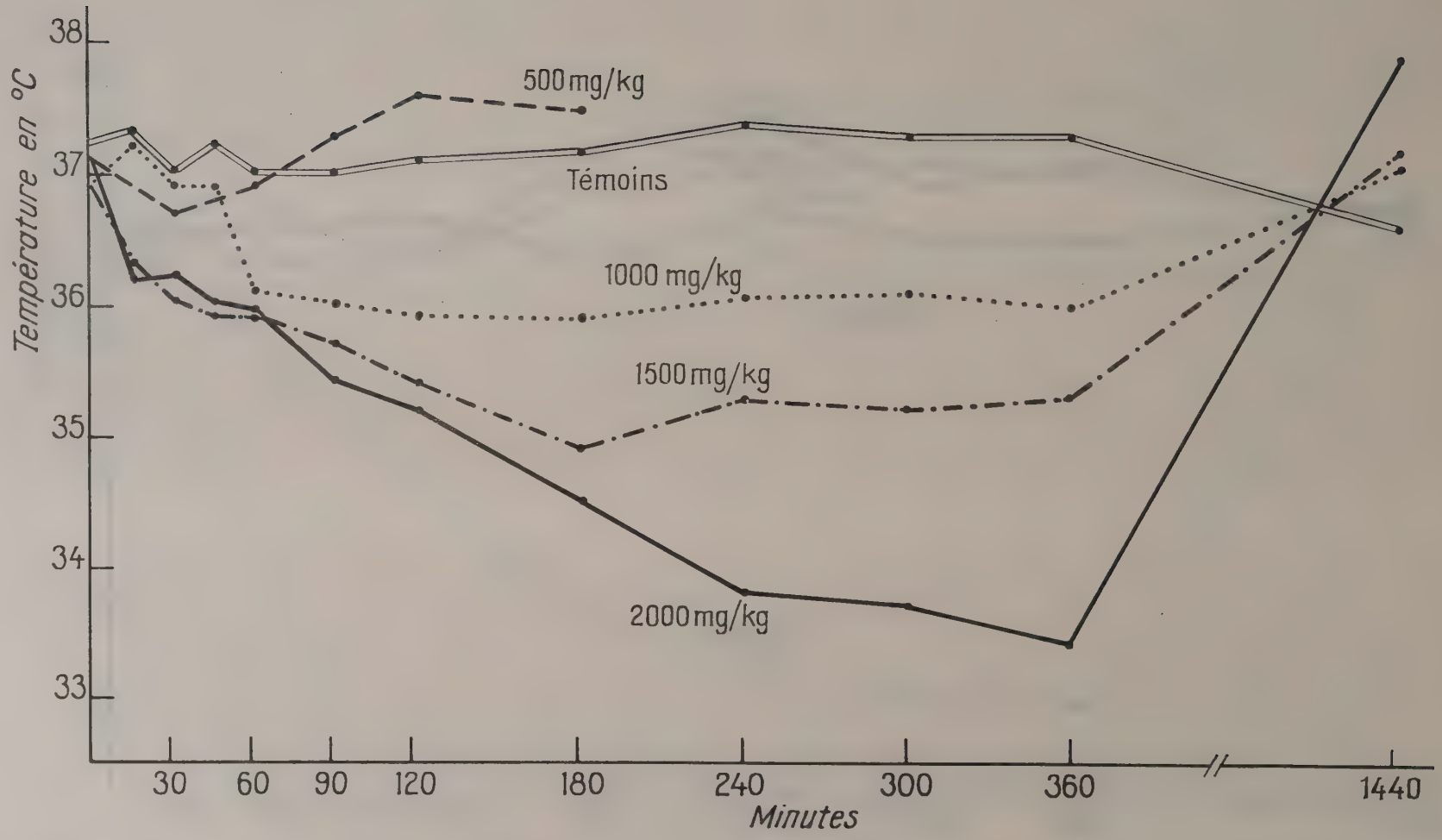



*Figure 21* — Cinétique d'action de l'α-méthyl dopa sur la température rectale du rat.

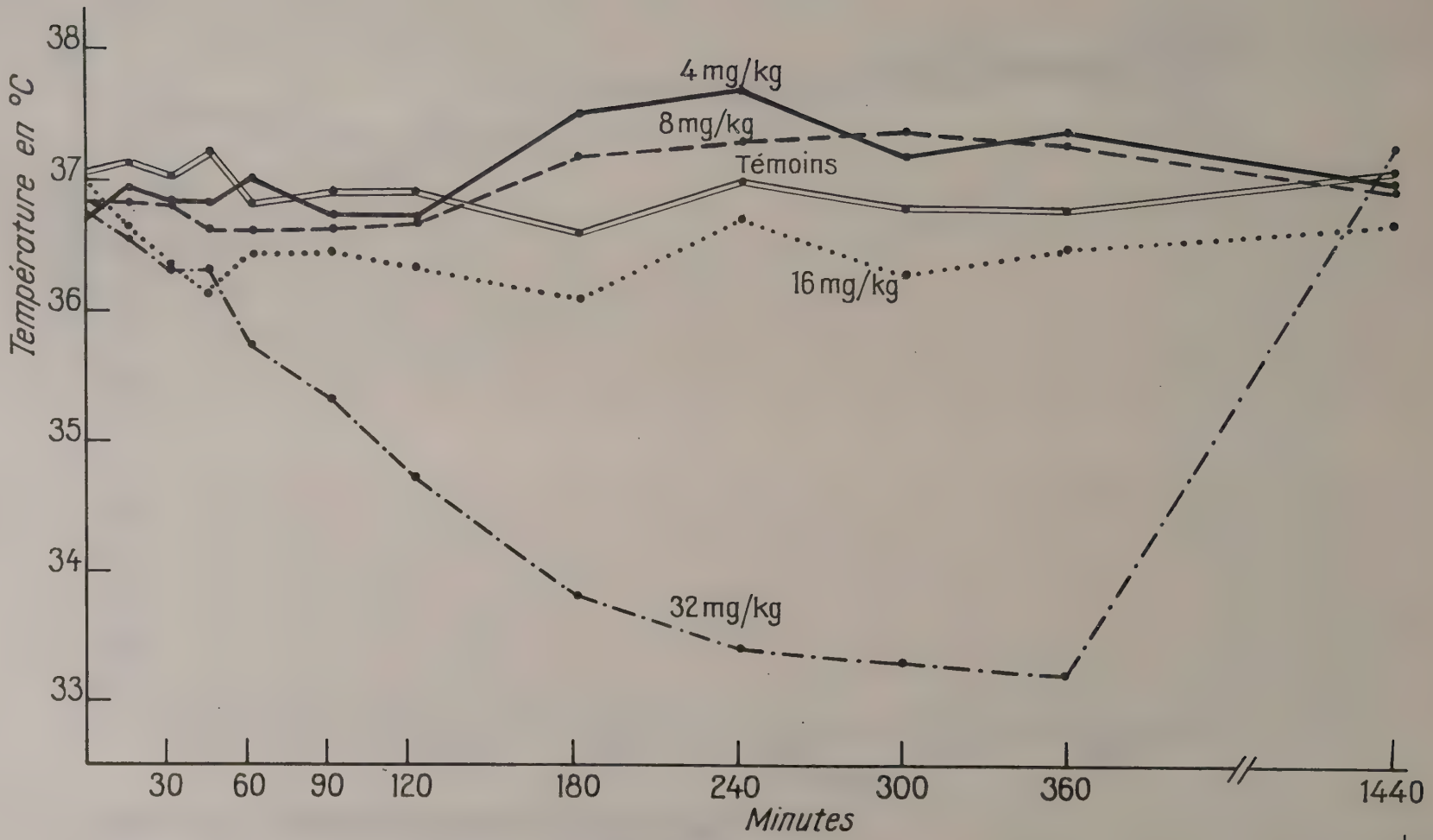



*Figure 22*— Cinétique d'action de la Chlorpromazine sur la température rectale du rat.

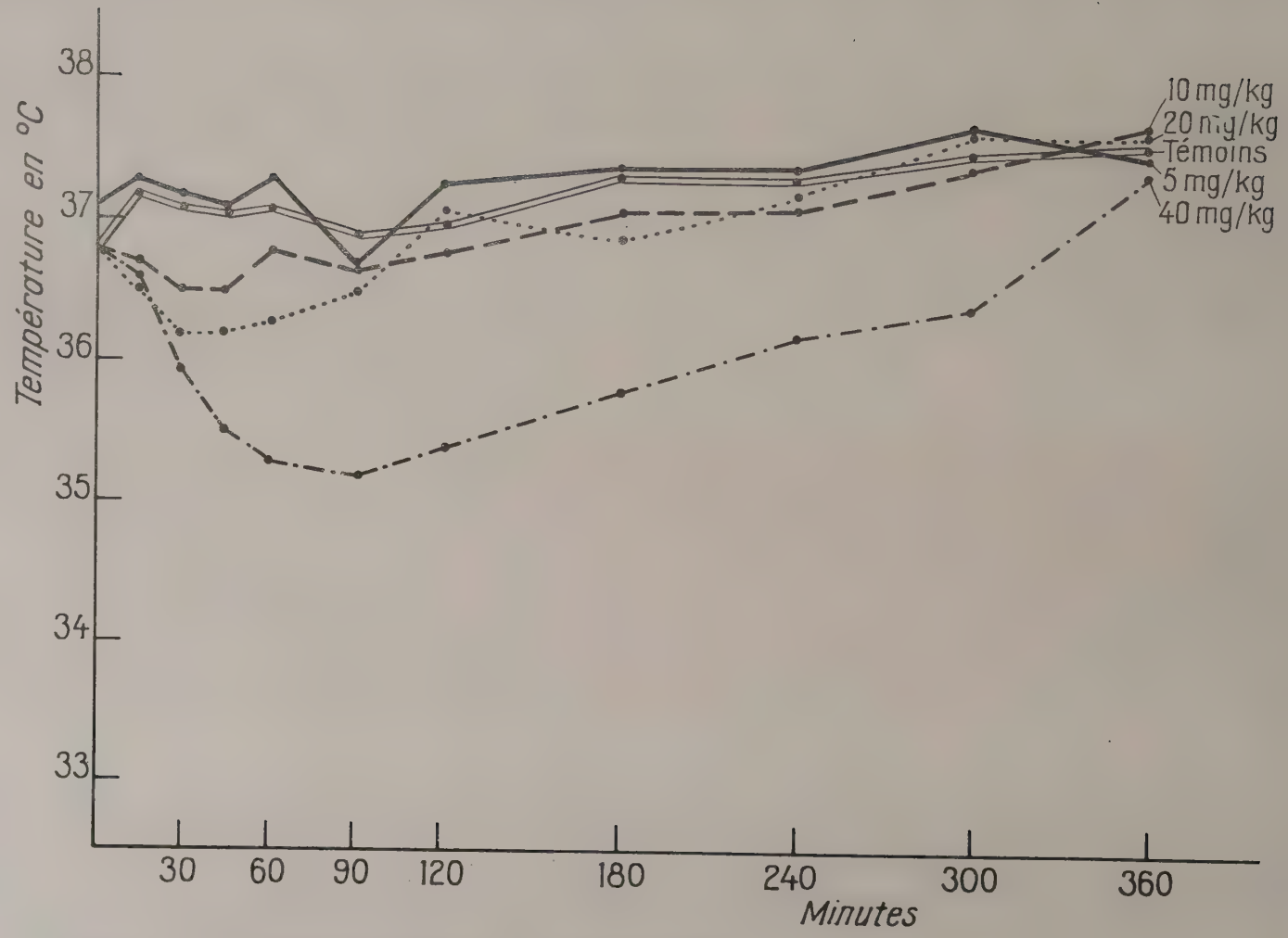



*Figure 23* — Cinétique d'action du Ro 4-1284 sur la température rectale du rat.

3) les résultats d'ensemble sont réunis sur les figures 24 (Souris) et 25 (Rat), qui indiquent la diminution de température observée avec chaque dose de chaque substance au moment de son activité maximale.

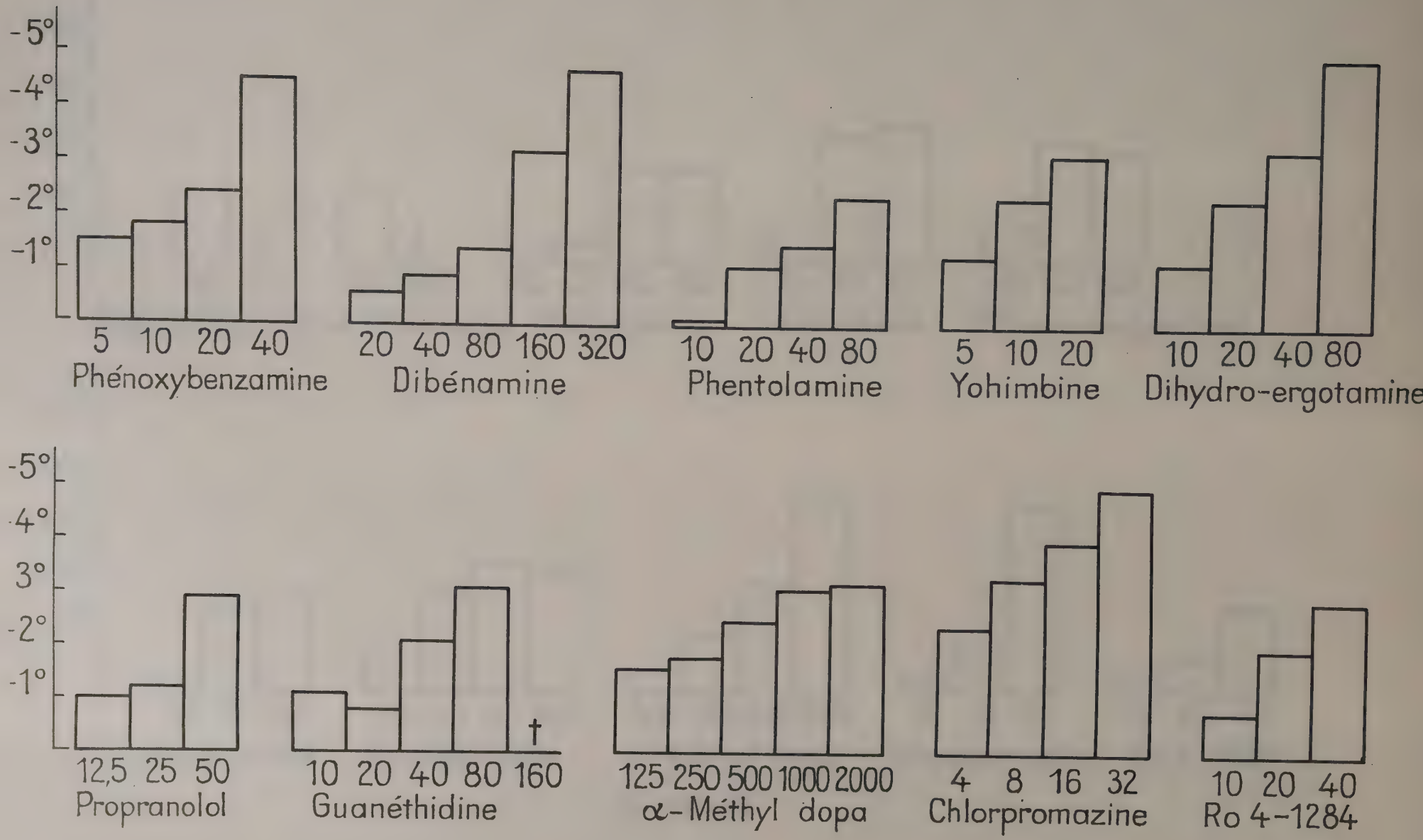

-5°
-4°
-3°
-2°
-1°
5 10 20 40
Phénoxybenzamine
20 40 80 160 320
Dibénamine
10 20 40 80
Phentolamine
5 10 20
Yohimbine
10 20 40 80
Dihydro-ergotamine
-5°
4°
3°
-2°
-1°
12,5 25 50
Propranolol
10 20 40 80 160
†
Guanéthidine
125 250 500 1000 2000
α-Méthyl dopa
4 8 16 32
Chlorpromazine
10 20 40
Ro 4-1284

*Figure 24*

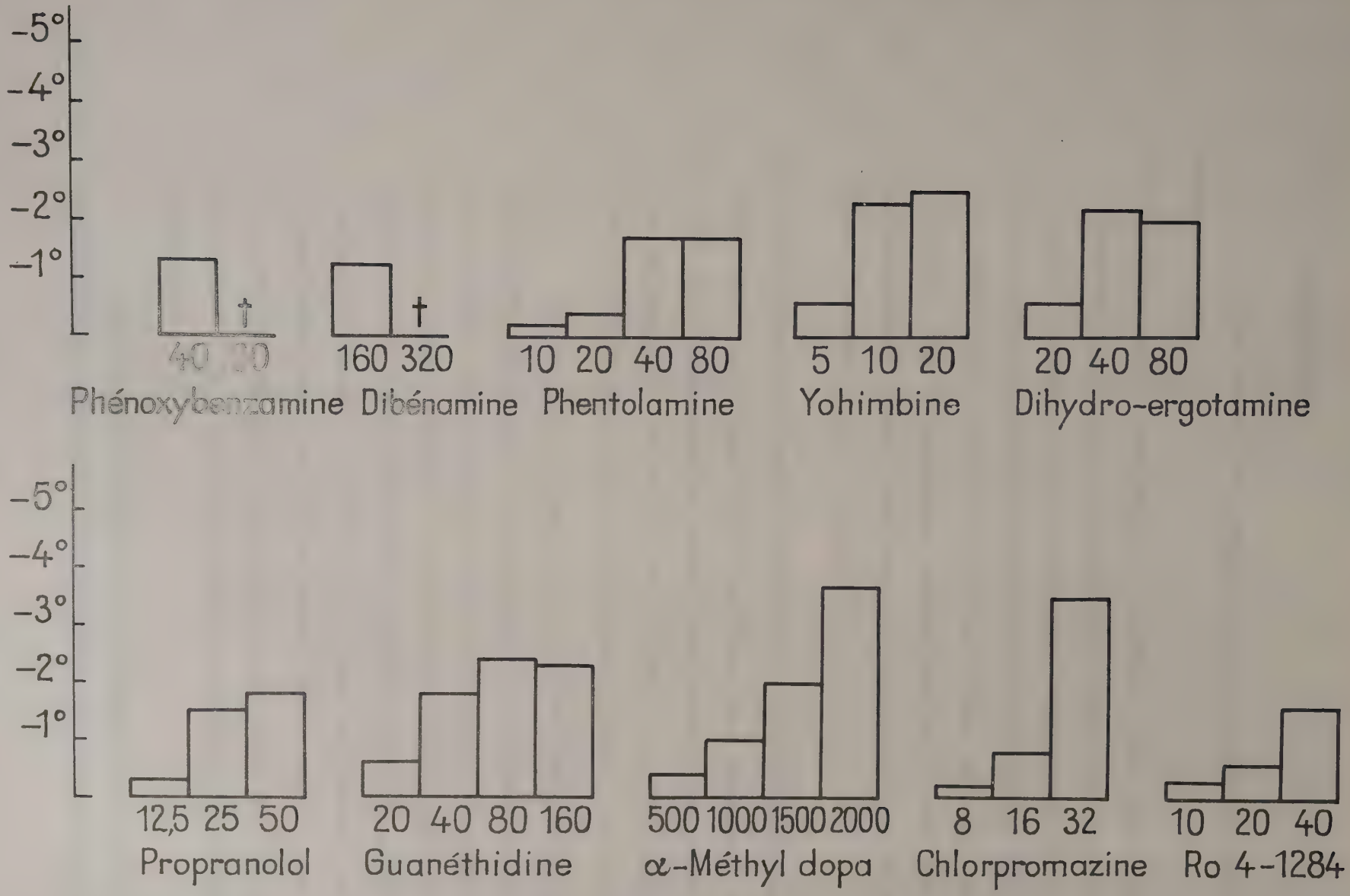

-5°
-4°
-3°
-2°
-1°
†
†
40 80
160 320
10 20 40 80
5 10 20
20 40 80
Phénoxybenzamine
Dibénamine
Phentolamine
Yohimbine
Dihydro-ergotamine
-5°
-4°
-3°
-2°
-1°
12,5 25 50
20 40 80 160
500 1000 1500 2000
8 16 32
10 20 40
Propranolol
Guanéthidine
α-Méthyl dopa
Chlorpromazine
Ro 4-1284

*Figure 25*

## III - DISCUSSION

Ces résultats appellent un certain nombre de commentaires :

1) L'effet sur la température rectale des onze substances étudiées est qualitativement le même chez le Rat et la Souris ; toutes les drogues qui provoquent de l'hypothermie le font chez les deux espèces animales. Même lorsque la cinétique d'action d'une substance sur la température rectale est biphasique (guanéthidine), les deux temps s'observent aussi bien chez le Rat que chez la Souris et dans le même ordre (figure 26).

2) Toutes les substances étudiées, à l'exception du brétylium, diminuent la température rectale des animaux. Ces propriétés hypothermisantes sont bien connues en ce qui concerne la chlorpromazine et le Ro 4-1284. Les résultats obtenus avec la yohimbine et la dibénamine sont plus surprenants.

La yohimbine possède en effet des propriétés stimulantes centrales : administrée à l'Homme à la dose de 0,5 mg/kg, elle rend le sujet irritable et agité (54) ; chez le Chien éveillé, c'est un excitant central et médullaire (17), provoquant des tremblements et un état d'agitation incessant (40,45,54) ; chez le Cobaye, elle est hyperthermisante à faible dose (98) ; enfin nous avons nous-mêmes observé, en particulier chez le Rat, des convulsions à la suite de l'administration de 20 mg/kg de yohimbine.

La dibénamine possède également des propriétés stimulantes centrales : des doses de l'ordre de 35 mg/kg

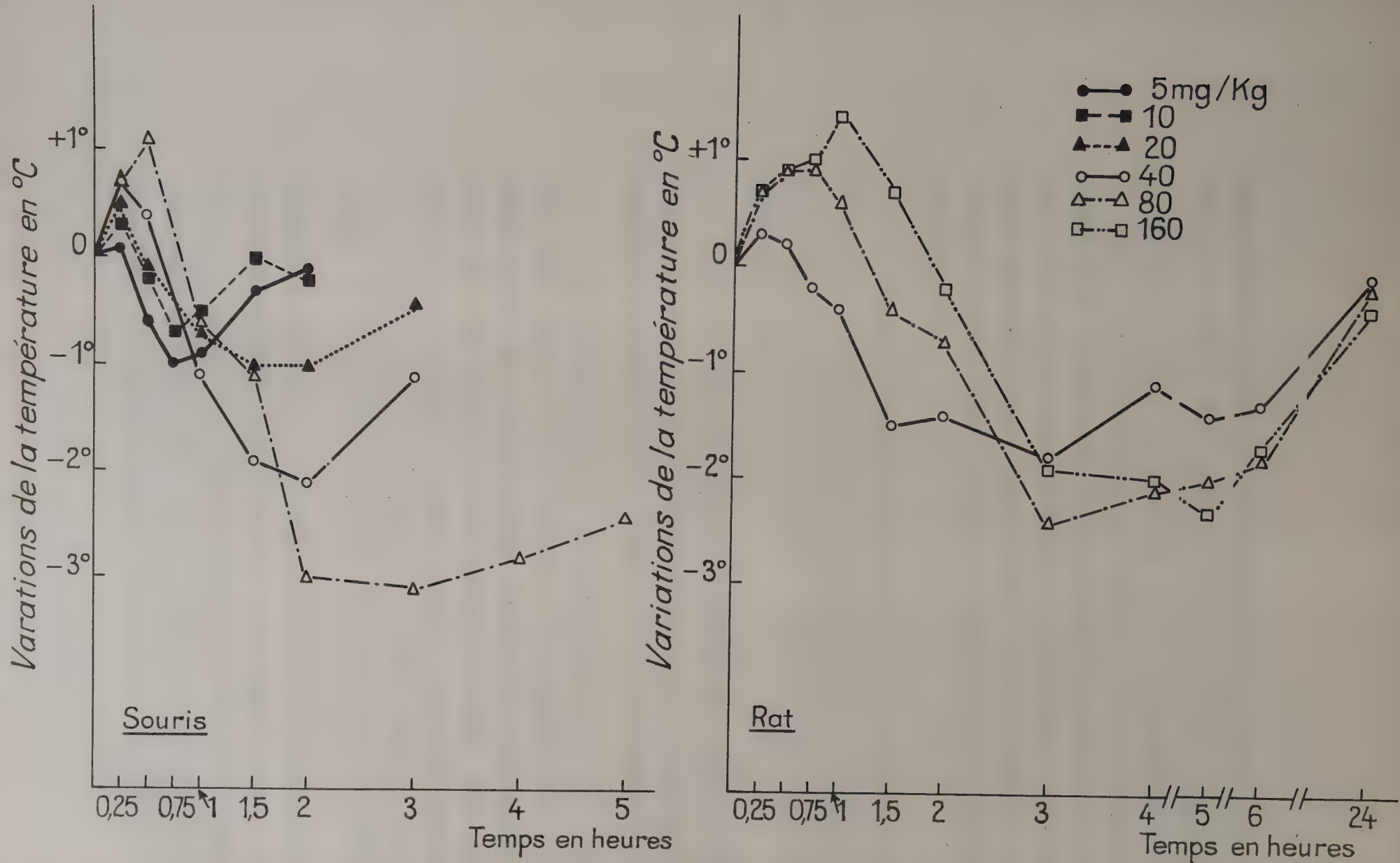

Variations de la température en °C
+1°
0
−1°
−2°
−3°
Souris
0,25
0,75
1
1,5
2
3
4
5
Temps en heures
Variations de la température en °C
+1°
0
−1°
−2°
−3°
5mg/Kg
10
20
40
80
160
Rat
0,25
0,75
1
1,5
2
3
4
5
6
24
Temps en heures

*Figure 26*

administrées par voie intraveineuse à la Souris provoquent des convulsions (72) ; nous avons nous-mêmes constaté de l'agitation, des tremblements et de l'interagressivité chez le Rat et un état d'hyperexcitabilité chez la Souris. Ces propriétés stimulantes centrales ne laissaient pas augurer de l'action hypothermisante de la dibénamine, bien que cette substance soit susceptible d'inhiber chez le Lapin l'hyperthermie provoquée par l'injection de pyrogènes bactériens (41).

L'action potentialisatrice de la "folie morphinique" du Chat observée avec la phénoxybenzamine (61) peut également paraître en contradiction avec son action hypothermisante (100).

La dihydro-ergotamine entraîne de l'hypothermie chez le Rat et chez la Souris alors que l'ergotamine est hyperthermisante chez le Lapin (17,78) et chez le Rat (77).

La phentolamine, l'α-méthyl dopa (38) et - après une brève phase d'hyperthermie - la guanéthidine, provoquent aussi de l'hypothermie, sans qu'il soit besoin, en aucun cas, de recourir à des doses toxiques. Par contre, avec le propranolol, l'hypothermie n'apparaît nettement qu'à fortes doses (50 mg/kg) et il est probable qu'il s'agit là d'une manifestation non spécifique de toxicité.

3) L'hypothermie est, d'une manière générale, toujours plus facile à obtenir chez la Souris que chez le Rat : à dose égale par unité de poids corporel, les chutes thermiques observées peuvent être jusqu'à trois fois plus importantes chez le premier animal (dibénamine, Ro 4-1284,

phénoxybenzamine et dihydro-ergotamine). Ce phénomène a déjà été observé avec la chlorpromazine (68).

4) L'intensité de l'effet hypothermique obtenu est, d'une manière générale, sensiblement proportionnelle à la dose administrée de la substance étudiée. Ceci est particulièrement net chez la Souris avec la phénoxybenzamine, la phentolamine, la dihydro-ergotamine et l'α-méthyl dopa. En outre, en étudiant les cinétiques d'action, on s'aperçoit que certains produits exercent leur action maximale après un délai sensiblement constant et indépendant de la dose (phentolamine, yohimbine, propranolol, α-méthyl dopa et Ro 4-1284) tandis que les autres, au contraire, voient leur action maximale se développer toujours plus tard lorsque la dose augmente. Si l'on considère la liste des substances de chaque catégorie, on constate que ce phénomène n'est pas le reflet d'un mécanisme d'action commun. A titre d'exemple, nous avons représenté sur la figure 27, les cinétiques d'action chez la Souris d'un produit de chacun des groupes, yohimbine, d'une part, dihydro-ergotamine, d'autre part.

5) La durée de l'action observée est très variable selon les différentes substances, mais aussi pour une même substance, selon les doses. Certains produits voient leur action se prolonger longtemps, parfois pendant 24 heures : ce sont soit des substances entrainant un blocage prolongé des récepteurs α (phénoxybenzamine, dibénamine) soit des substances provoquant un certain degré de déplétion catécholaminique (guanéthidine, α-méthyl dopa et chlorpromazine). Les autres produits ont une durée d'action plus

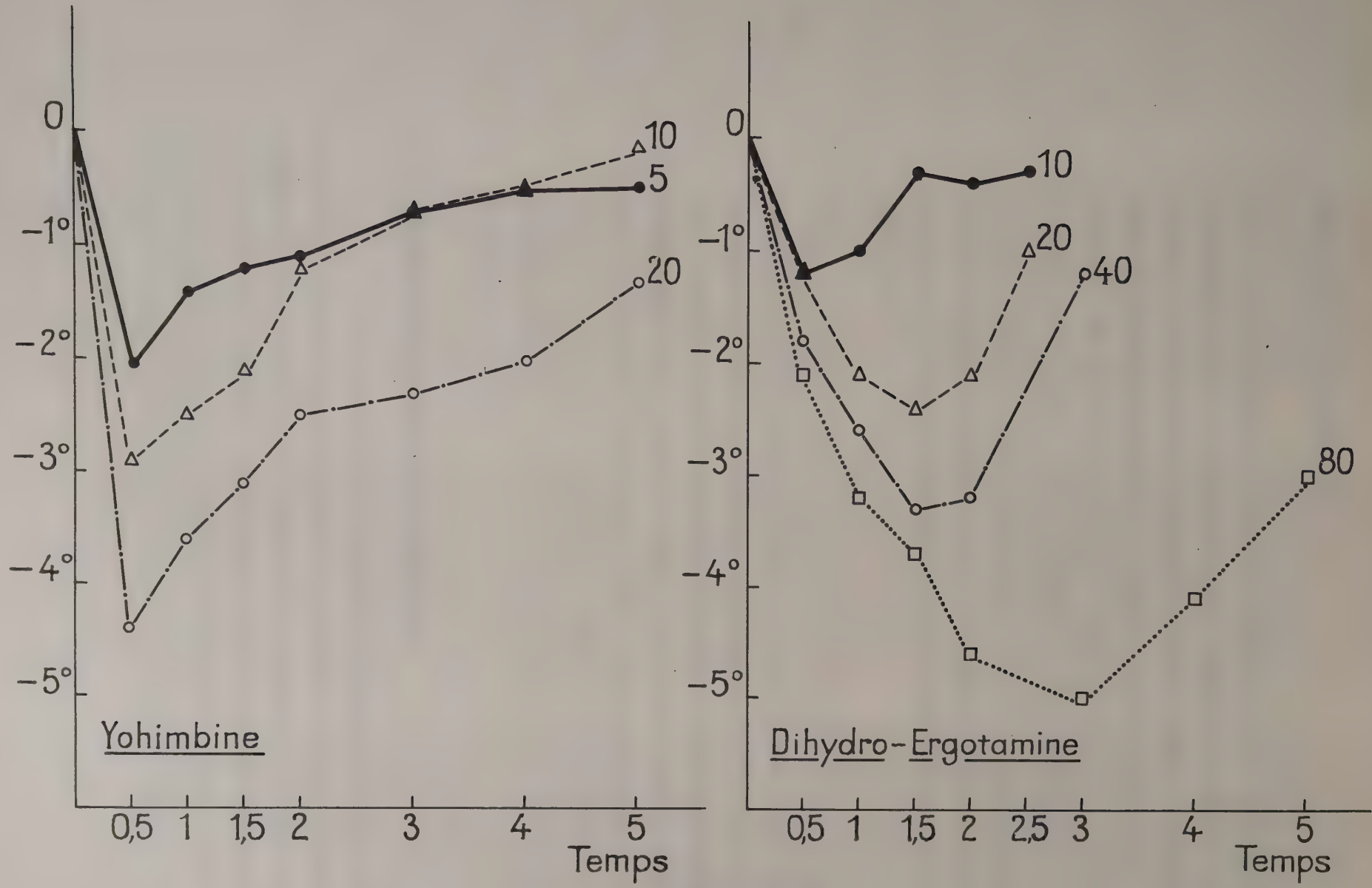

0
−1°
−2°
−3°
−4°
−5°
10
5
20
Yohimbine
0,5 1 1,5 2 3 4 5
Temps
0
−1°
−2°
−3°
−4°
−5°
10
20
40
80
Dihydro-Ergotamine
0,5 1 1,5 2 2,5 3 4 5
Temps

*Figure 27*

courte (3 à 6 heures).

6) Nous avons observé, avec la guanéthidine, une action biphasique sur la température rectale du Rat et de la Souris (figure 26). Dans un premier temps, apparaît une action hyperthermisante, fruste aux faibles doses, mais nette à 80 et 160 mg/kg, qui dure environ une heure et retarde d'autant le développement et le maximum de la phase hypothermique secondaire. On peut supposer que cette action hyperthermisante est en rapport avec une libération brutale de catécholamines par les fortes doses de guanéthidine.

7) Enfin, le brétylium s'individualise de toute la série des substances étudiées puisque son administration n'entraine, jusqu'aux doses toxiques utilisées chez le Rat et la Souris, aucune action hypothermisante. Peut-être même, se développe-t-il, chez le Rat, une courte phase hyperpyrétique pendant l'heure qui suit l'administration du produit à la dose de 32 mg/kg (l'élévation maximum de la température moyenne de 10 rats a été de 1,4° centigrades après une heure).

## IV - REPRODUCTIBILITE DES RESULTATS

L'abaissement thermique provoqué par une même dose de chacune des substances étudiées a été déterminé à différentes époques de l'année. Le tableau II, qui confronte les résultats obtenus, rapporte les valeurs absolues des abaissements thermiques moyens observés au bout d'un délai déterminé après l'administration d'une même dose de chaque

substance sur des lots de 14 souris. Ces déterminations ont été effectuées respectivement aux mois de Novembre 1965, Mai et Juin 1966.

| | Dose mg/kg | Temps après l'administration en mn | Diminution de la température en °c par rapport aux témoins. | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | Novembre 1965 | Mai 1966 | Juin 1966 |
| Phénoxybenzamine | 20 | 180 | 2,5 | 4,5 | 1,4 |
| Dibénamine | 160 | 120 | 3,0 | 1,9 | 2,0 |
| Phentolamine | 80 | 60 | 2,3 | 2,1 | 2,1 |
| Yohimbine | 10 | 30 | 2,9 | 2,6 | 2,0 |
| Dihydro-ergotamine | 20 | 90 | 2,4 | 3,8 | 3,0 |
| Propranolol | 50 | 30 | 2,9 | 2,6 | 2,5 |
| Guanéthidine | 40 | 120 | 2,0 | 1,9 | 1,5 |
| α-méthyl dopa | 1000 | 120 | 3,2 | 3,8 | 2,2 |
| Chlorpromazine | 16 | 180 | 2,3 | 2,0 | 3,8 |
| Ro 4-1284 | 40 | 60 | 2,4 | 1,4 | 1,7 |

TABLEAU II

D'une manière générale, et compte tenu des nombreux facteurs pouvant influencer la température rectale des animaux, on peut considérer la reproductibilité des résultats comme relativement satisfaisante. Si l'on compare statistiquement les abaissements thermiques extrêmes observés avec

un même produit, seuls les résultats obtenus avec la phénoxybenzamine et la chlorpromazine montrent des différences significatives ($p < 0.05$), mais il faut reconnaître que la dimension des lots est faible (14 animaux).

# C H A P I T R E III

## MOTILITE SPONTANEE DE LA SOURIS ET POTENTIALISATION DE LA NARCOSE BARBITURIQUE

Dans ce chapitre, nous rapportons les résultats de l'étude de la cinétique d'action d'une gamme de doses des substances sympatho-et/ou adrénolytiques sélectionnées, sur l'activité motrice spontanée de la Souris et sur les effets d'une dose infrahypnotique de pentobarbital chez la Souris.

### A - ACTIVITE MOTRICE SPONTANEE DE LA SOURIS

#### 1) Méthode :

Nous utilisons pour la détermination de cette activité un appareillage, basé sur les principes énoncés par Dews (31), et récemment décrit par Boissier et Simon (11). Cet appareillage (Apelab, 35, rue des Ecoles - 92 - Bagneux) comporte six unités de mesure, constituées chacune d'une boîte en plexiglass (26 x 21 x 10 cm) porteuse d'un couvercle en grillage métallique. Cette boîte est traversée par deux rayons lumineux perpendiculaires à 1 cm au-dessus du niveau du plancher. Chacun de ces rayons est capté par une cellule photoélectrique placée en regard des sources émettrices et reliée à un compteur automatique (2 sources, 2 cellules et 2 compteurs par cage). Chaque fois qu'une souris traverse un rayon lumineux, le compteur enregistre un mouvement. Les mesures sont pratiquées à une température de 23 $\pm$ 2°

centigrades, en dehors de tout bruit aigu.

Les souris, "naîves", sont introduites une par unité de mesure 25, 55, 85 ou 115 minutes après avoir reçu la substance étudiée (deux lots de six souris chacun par dose). Les compteurs sont relevés au bout de 5 et 10 minutes. Au cours de chaque expérience, l'une au moins des six souris est un animal témoin. Lorsque la substance envisagée a présenté une action de durée prolongée, des mesures de motilité ont été aussi effectuées 4, 7 et 24 heures après son administration.

2) Résultats

a) Les valeurs indiquées par les compteurs ont été relevées pour chaque dose de chaque substance après 5 et après 10 minutes. Les modifications observées à ces deux temps, par rapport aux témoins, ayant été strictement parallèles, nous n'avons utilisé ici que les valeurs relevées aux compteurs après 10 minutes. Dans ces conditions, le chiffre obtenu est de $105 \pm 9$ ($p < 0.05$) avec les animaux témoins avant administration d'eau distillée, et il n'est pas sensiblement modifié aux différents temps qui suivent cette administration.

b) La cinétique d'action sur la motilité spontanée de la Souris des différentes doses des onze substances étudiées apparaît sur les figures 28 à 38.

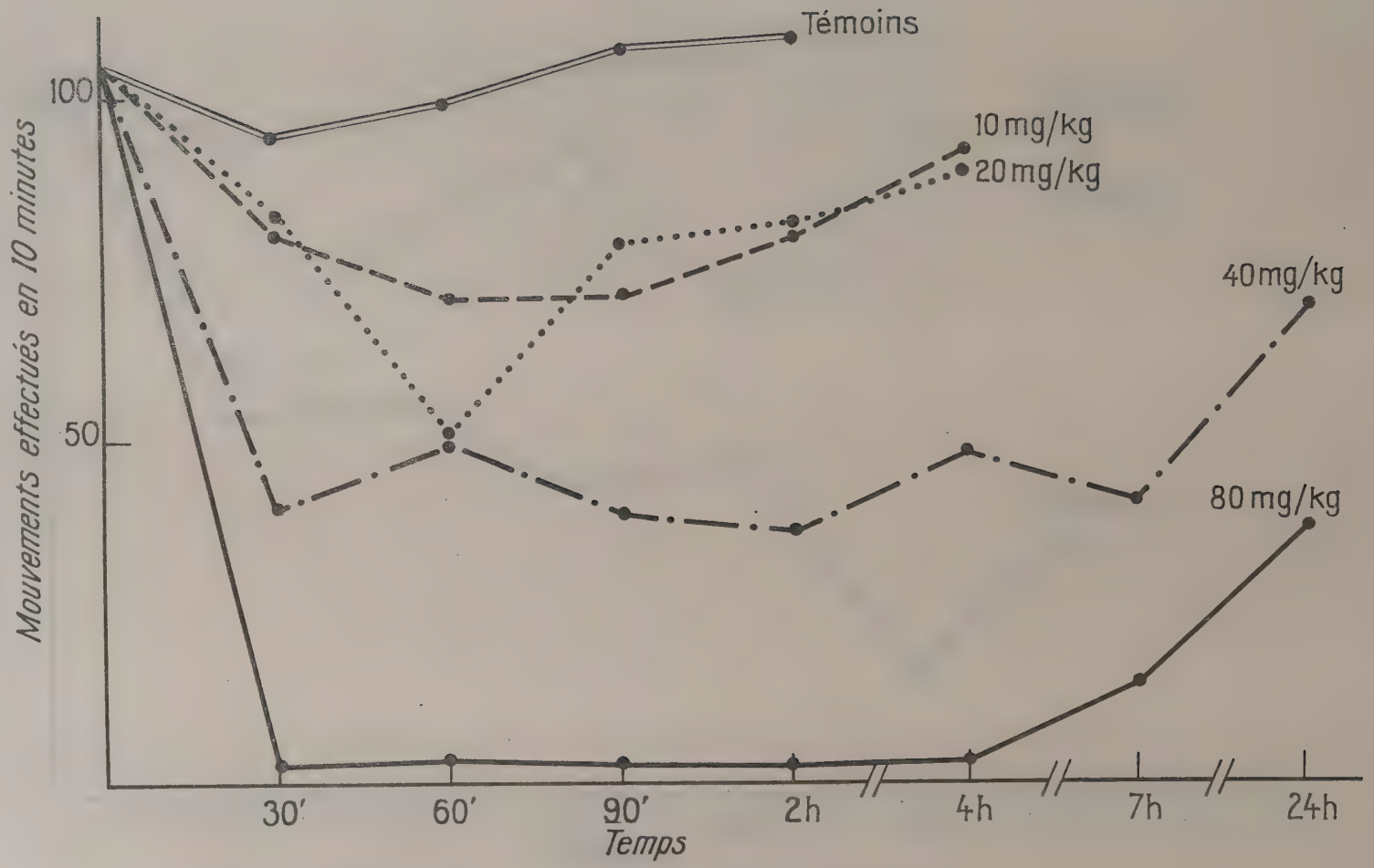



*Figure 28* — Cinétique d'action de la Phénoxybenzamine sur la motilité spontanée de la souris.

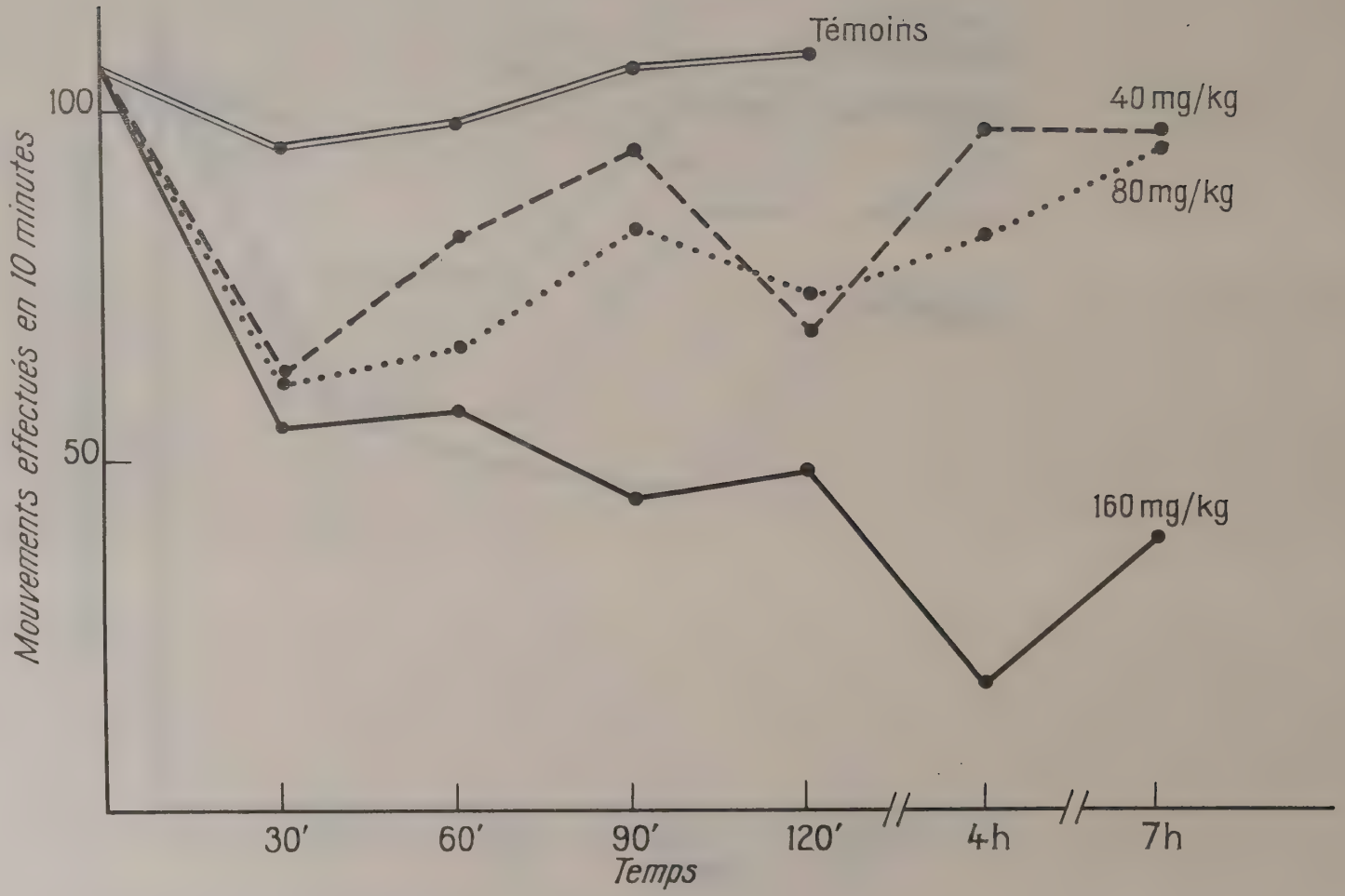



*Figure 29* — Cinétique d'action de la Dibénamine sur la motilité spontanée de la souris.

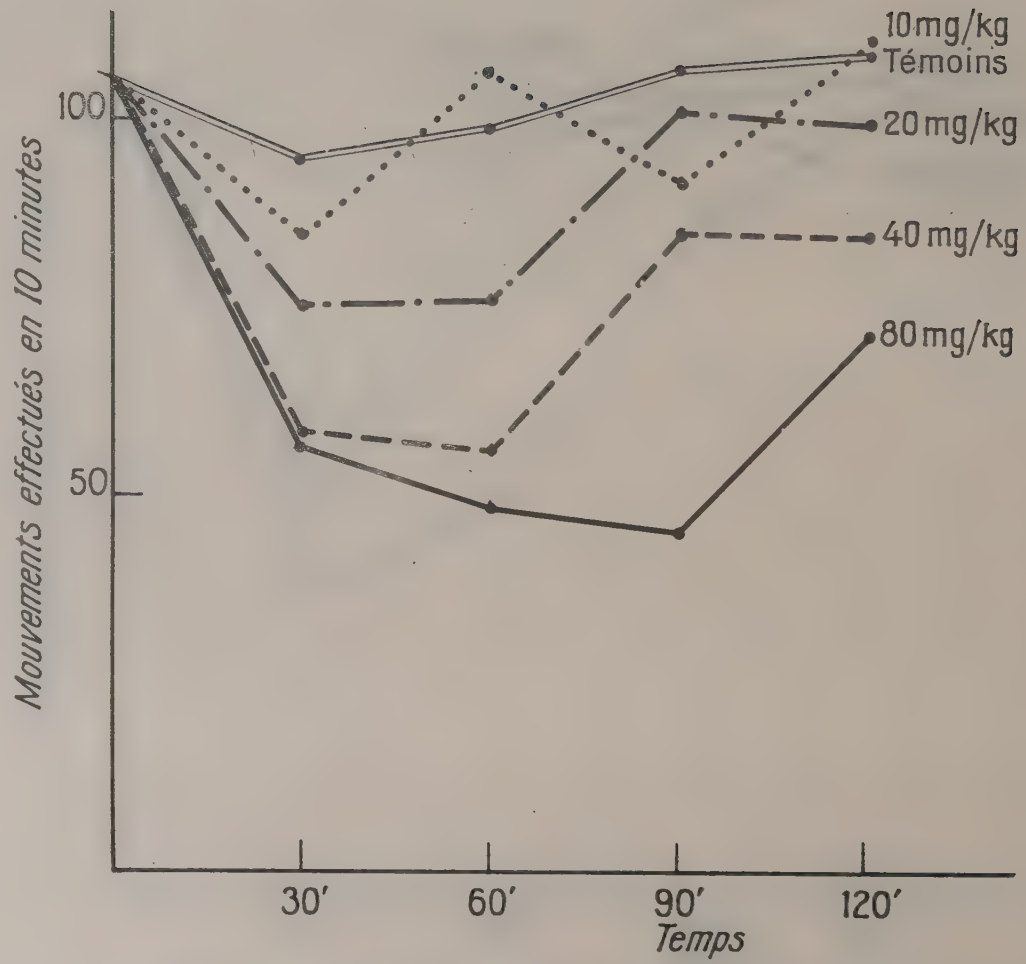



*Figure 30* — Cinétique d'action de la Phentolamine sur la motilité spontanée de la souris.

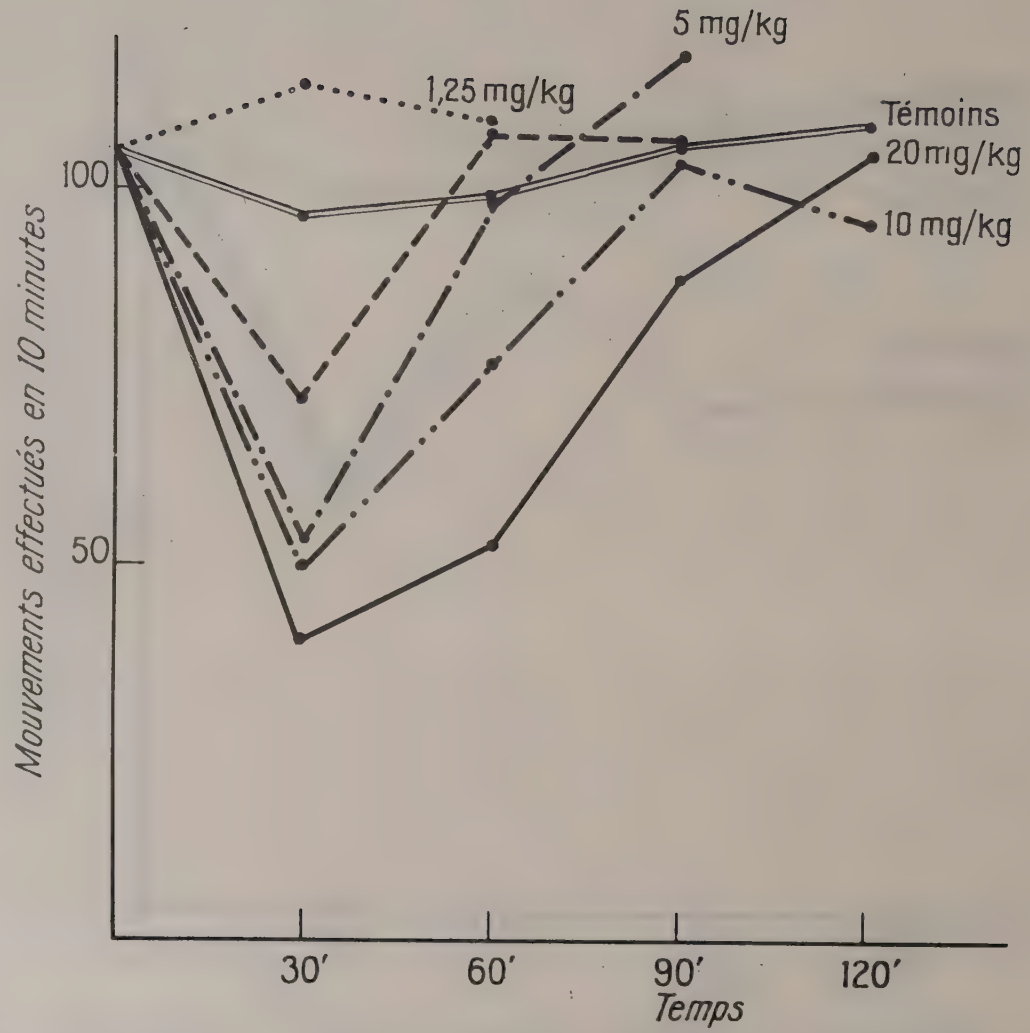



*Figure 31* — Cinétique d'action de la Yohimbine sur la motilité spontanée de la souris.

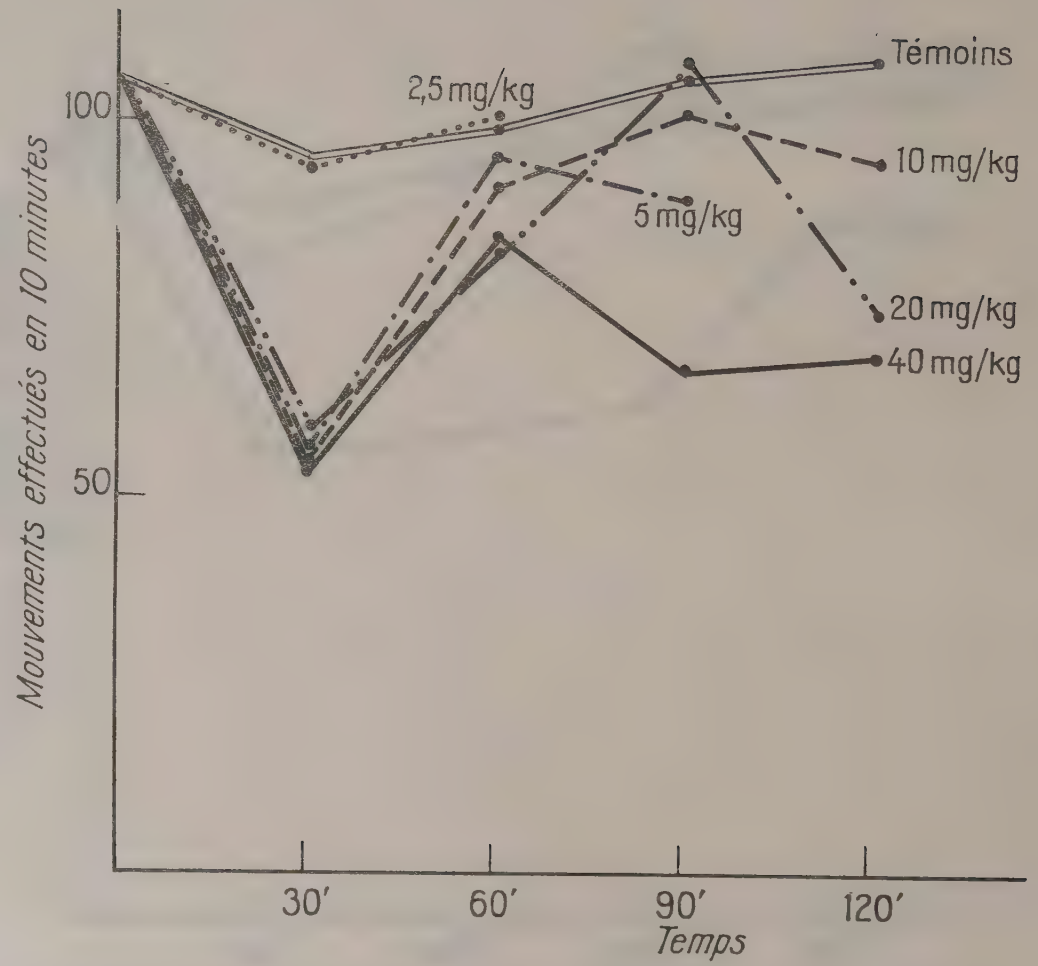



*Figure 32* — Cinétique d'action de la Dihydro-ergotamine sur la motilité spontanée de la souris.

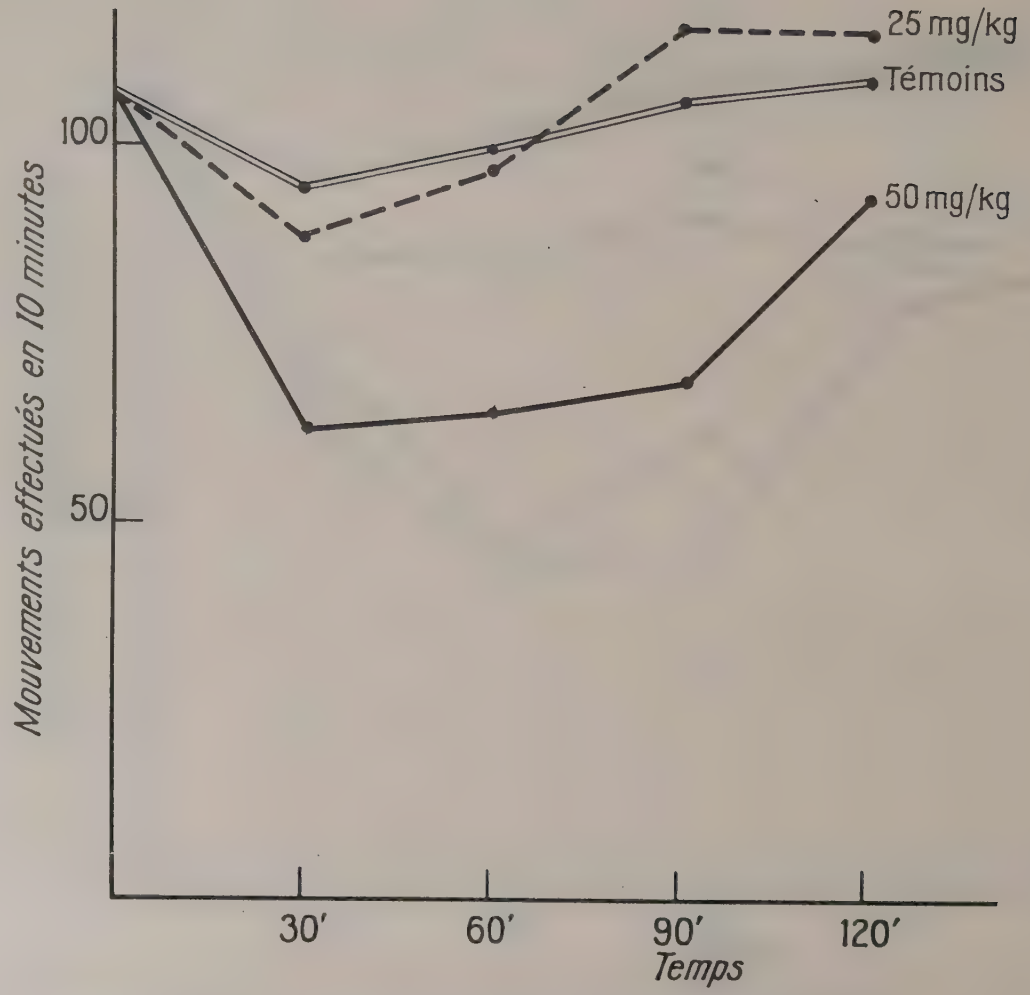



*Figure 33* — Cinétique d'action du Propranolol sur la motilité spontanée de la souris.

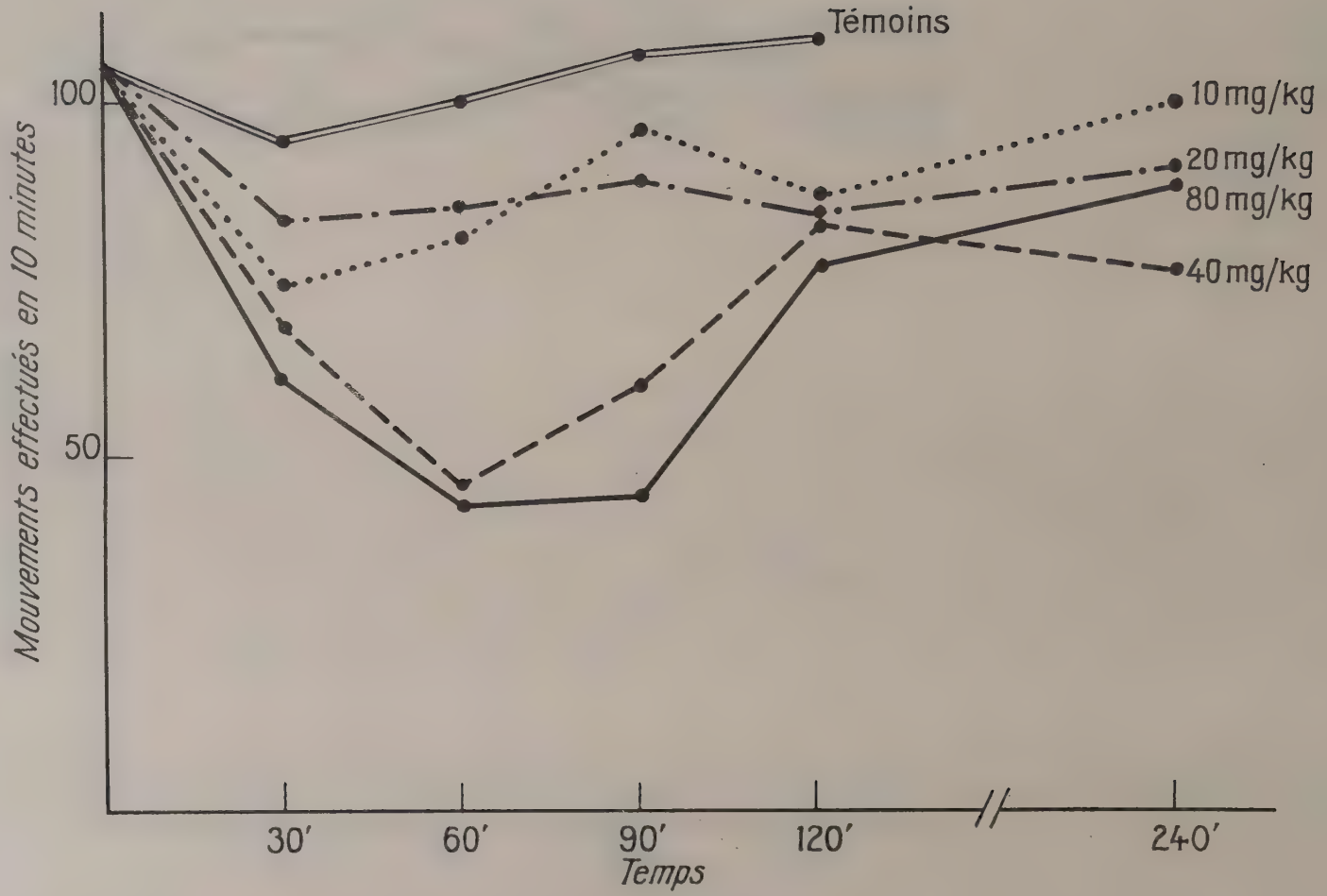



*Figure 34* — Cinétique d'action de la Guanéthidine sur la motilité spontanée de la souris.

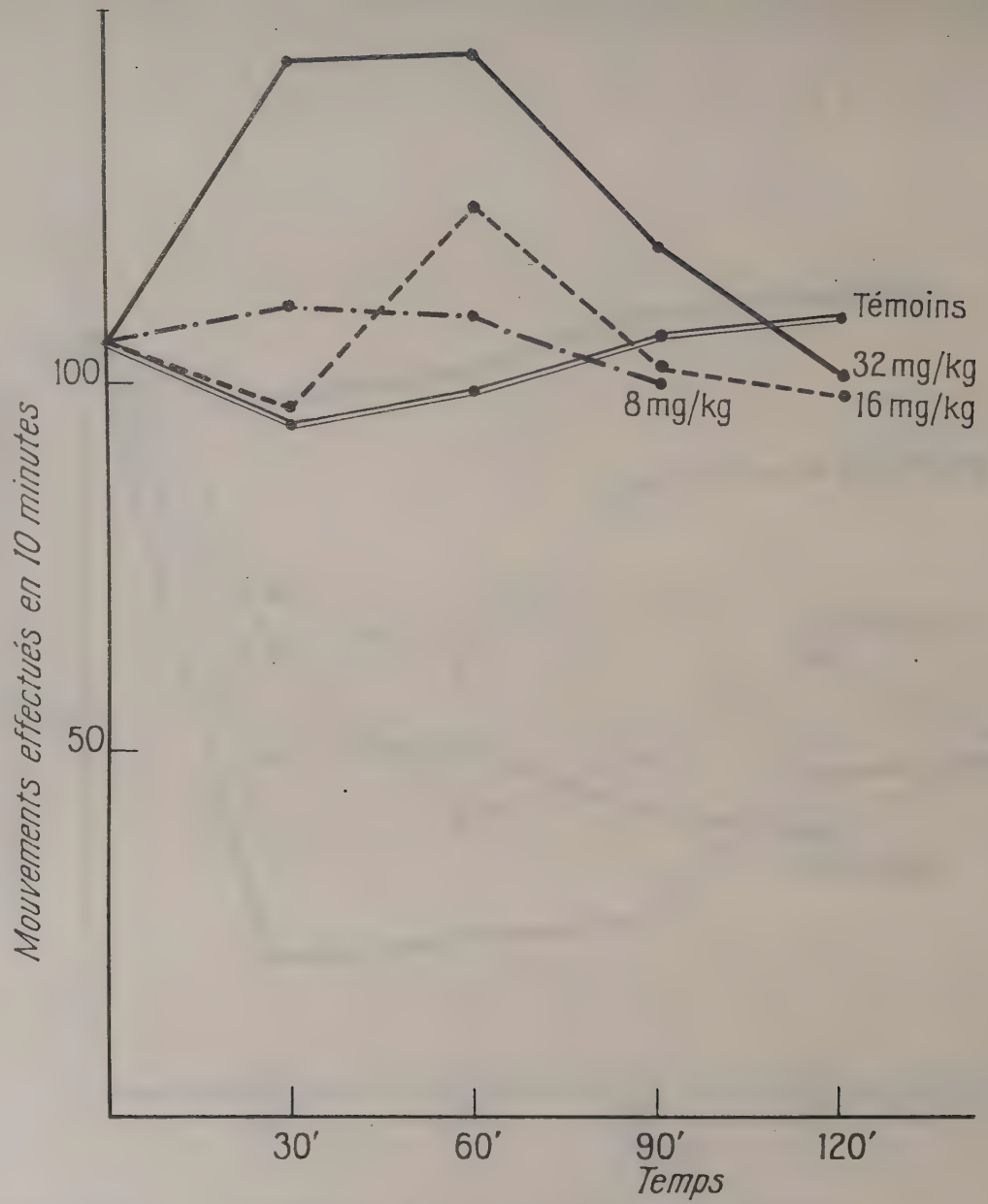



*Figure 35* — Cinétique d'action du Brétylium sur la motilité spontanée de la souris.

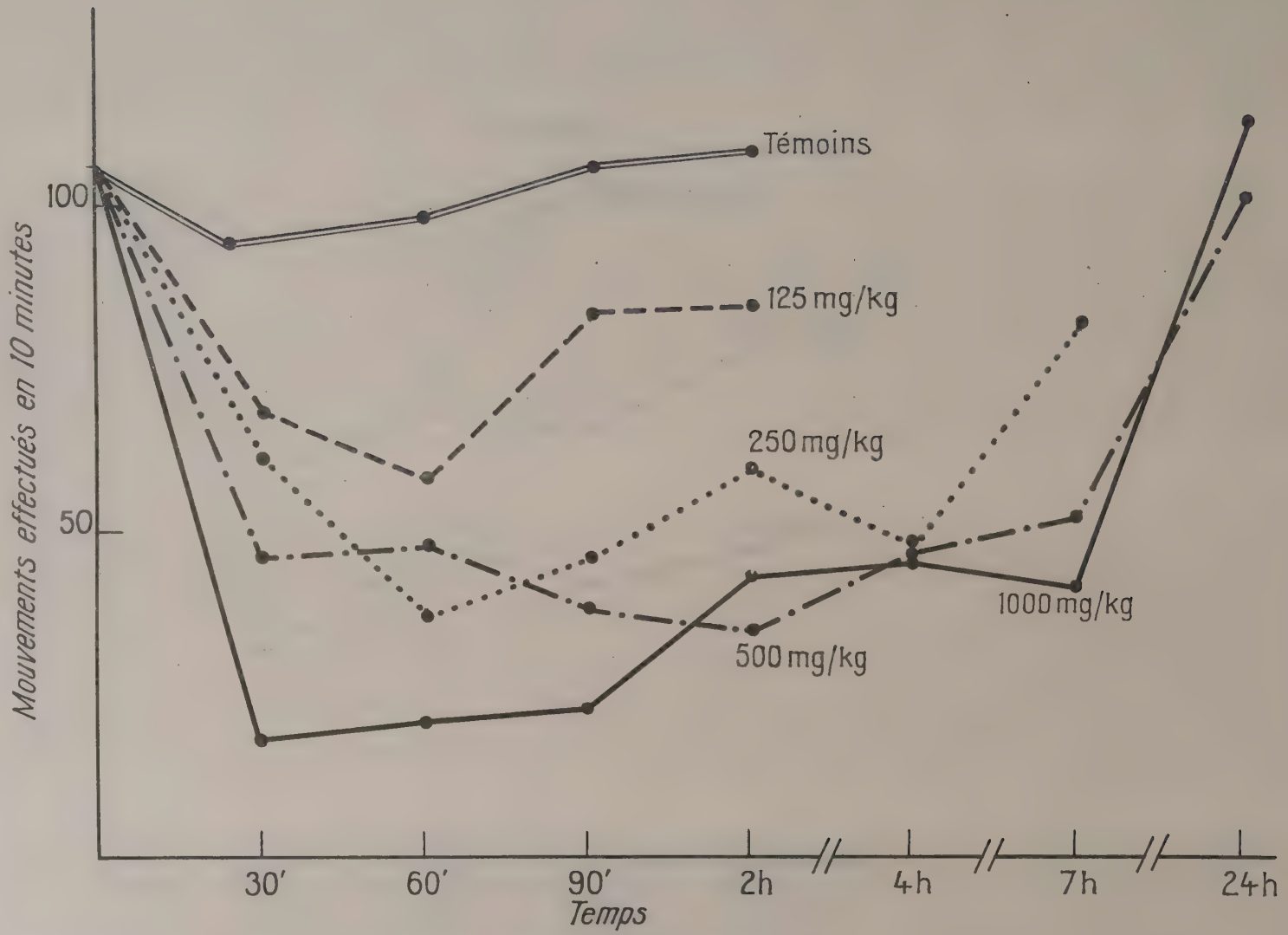



*Figure 36* — Cinétique d'action de l'α-méthyl dopa sur la motilité spontanée de la souris.

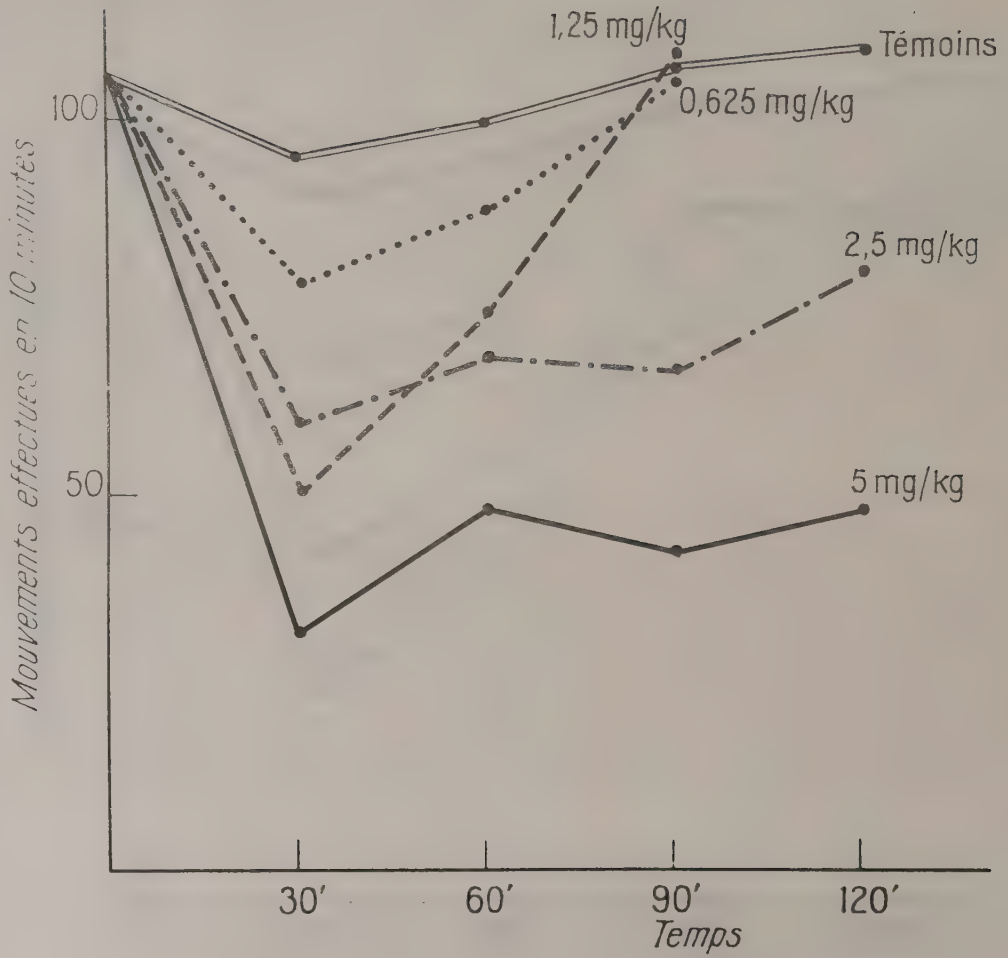



*Figure 37* — Cinétique d'action de la **Chlorpromazine** sur la motilité spontanée de la souris.

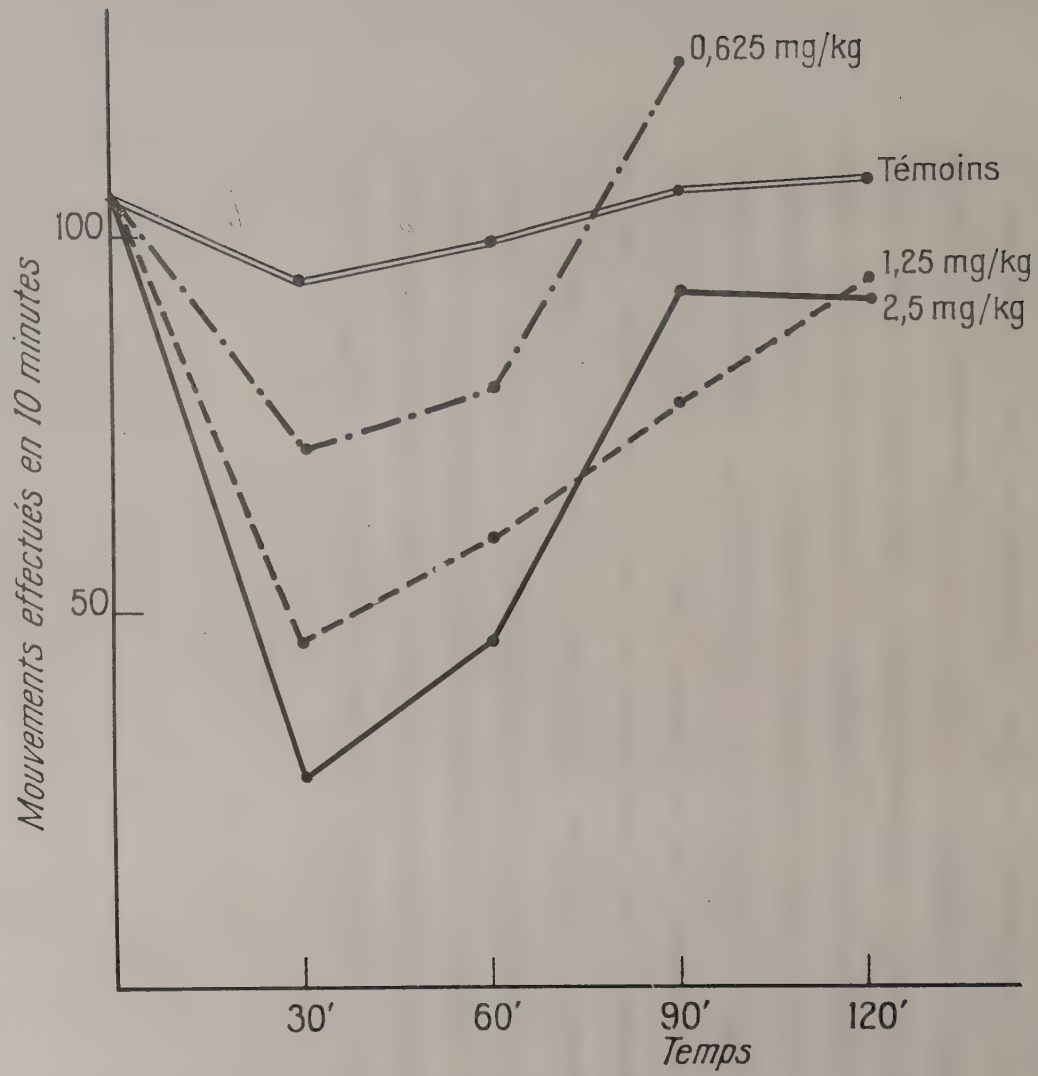



*Figure 38 —* Cinétique d'action du Ro 4-1284 sur la motilité spontanée de la souris.

c) La figure 39 représente les variations en pourcentage , de la motilité spontanée des souris traitées par rapport aux témoins. La réduction indiquée (moyenne de 12 souris par dose pour chaque substance) est celle qui a été observée avec la dose considérée au moment de l'activité maximale du produit vis à vis de ce test.

d) L'étude de la cinétique d'action des différentes substances permet de les classer en deux groupes : celles dont le maximum d'action apparaît vite et après un délai (30 minutes) indépendant de la dose : yohimbine, dihydroergotamine, propranolol, chlorpromazine et Ro 4-1284, et celles pour lesquelles le maximum d'action apparaît tardivement, et ce, d'autant plus que la dose est plus élevée: phénoxybenzamine, dibénamine, phentolamine, guanéthidine et α-méthyl dopa. Si l'on considère la liste des substances de chaque catégorie, on constate que ce phénomène n'est pas le reflet d'un mécanisme d'action commun. La figure 40 illustre cette différence de cinétique d'action entre les substances des deux groupes : la dose choisie a été, dans chaque cas, celle qui a donné la variation de motilité la plus proche de 50% par rapport aux témoins.

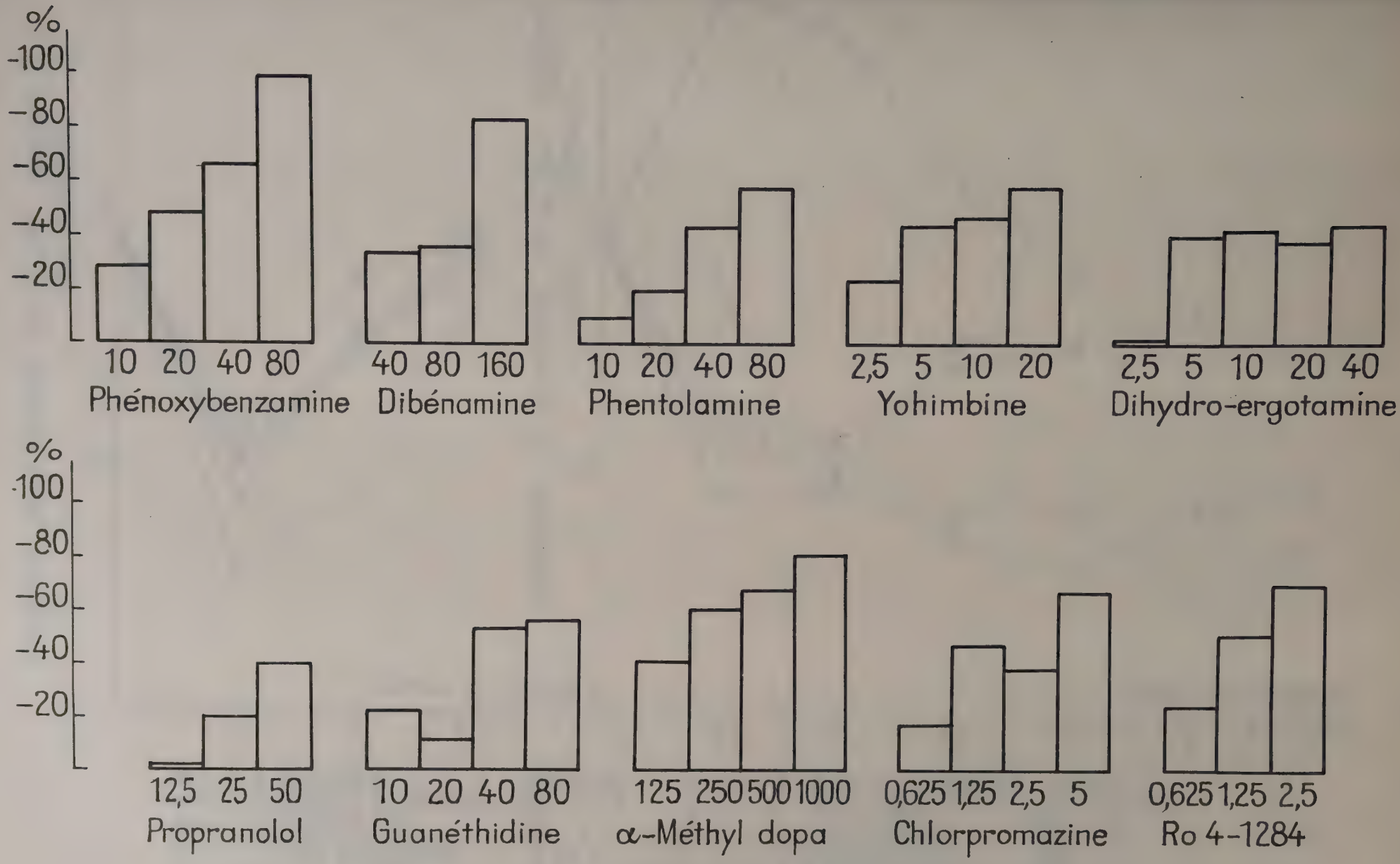
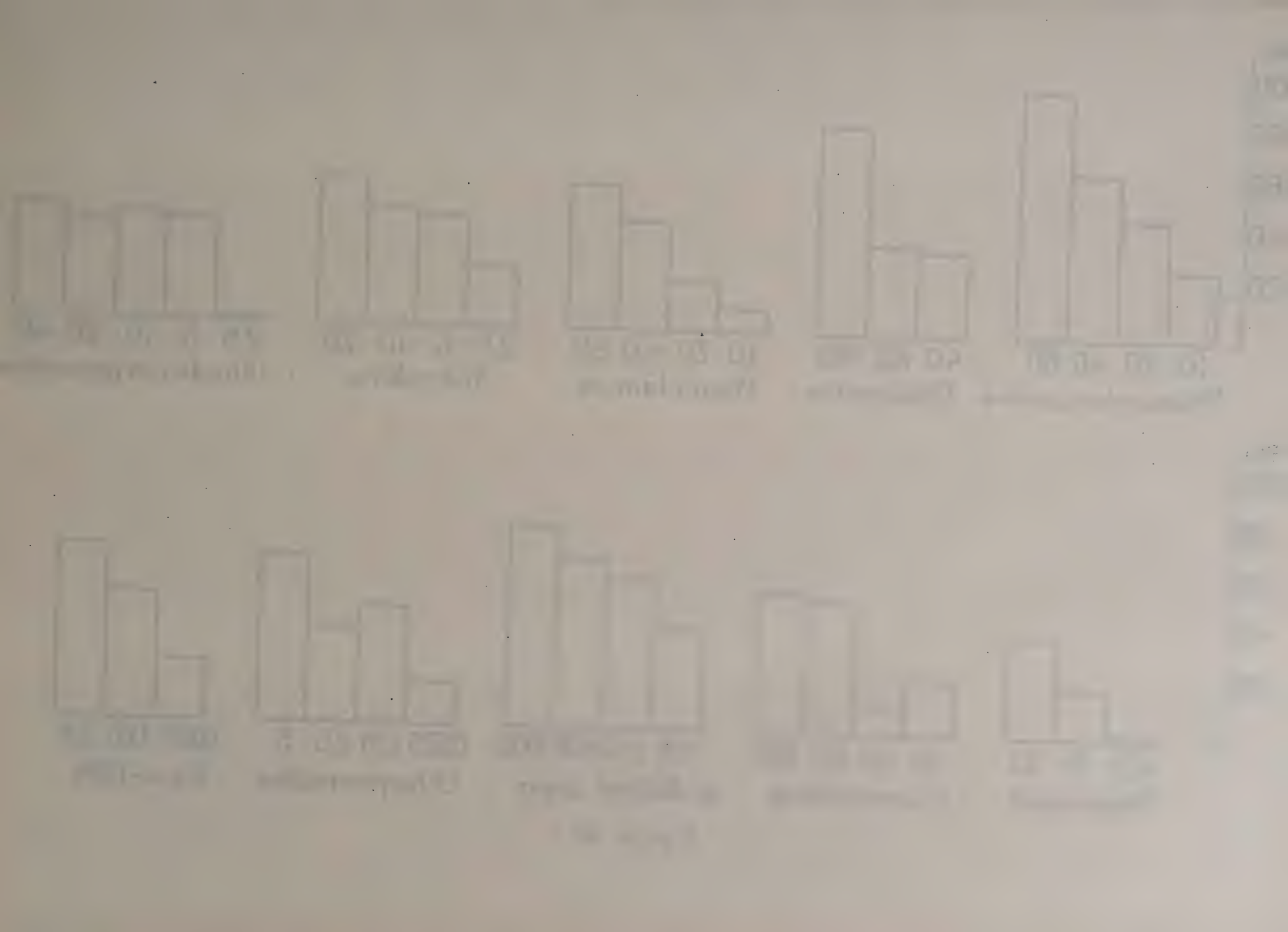

%
100
80
60
40
20
10 20 40 80
Phénoxybenzamine
40 80 160
Dibénamine
10 20 40 80
Phentolamine
2,5 5 10 20
Yohimbine
2,5 5 10 20 40
Dihydro-ergotamine
%
100
80
60
40
20
12,5 25 50
Propranolol
10 20 40 80
Guanéthidine
125 250 500 1000
α-Méthyl dopa
0,625 1,25 2,5 5
Chlorpromazine
0,625 1,25 2,5
Ro 4-1284

*Figure 39*



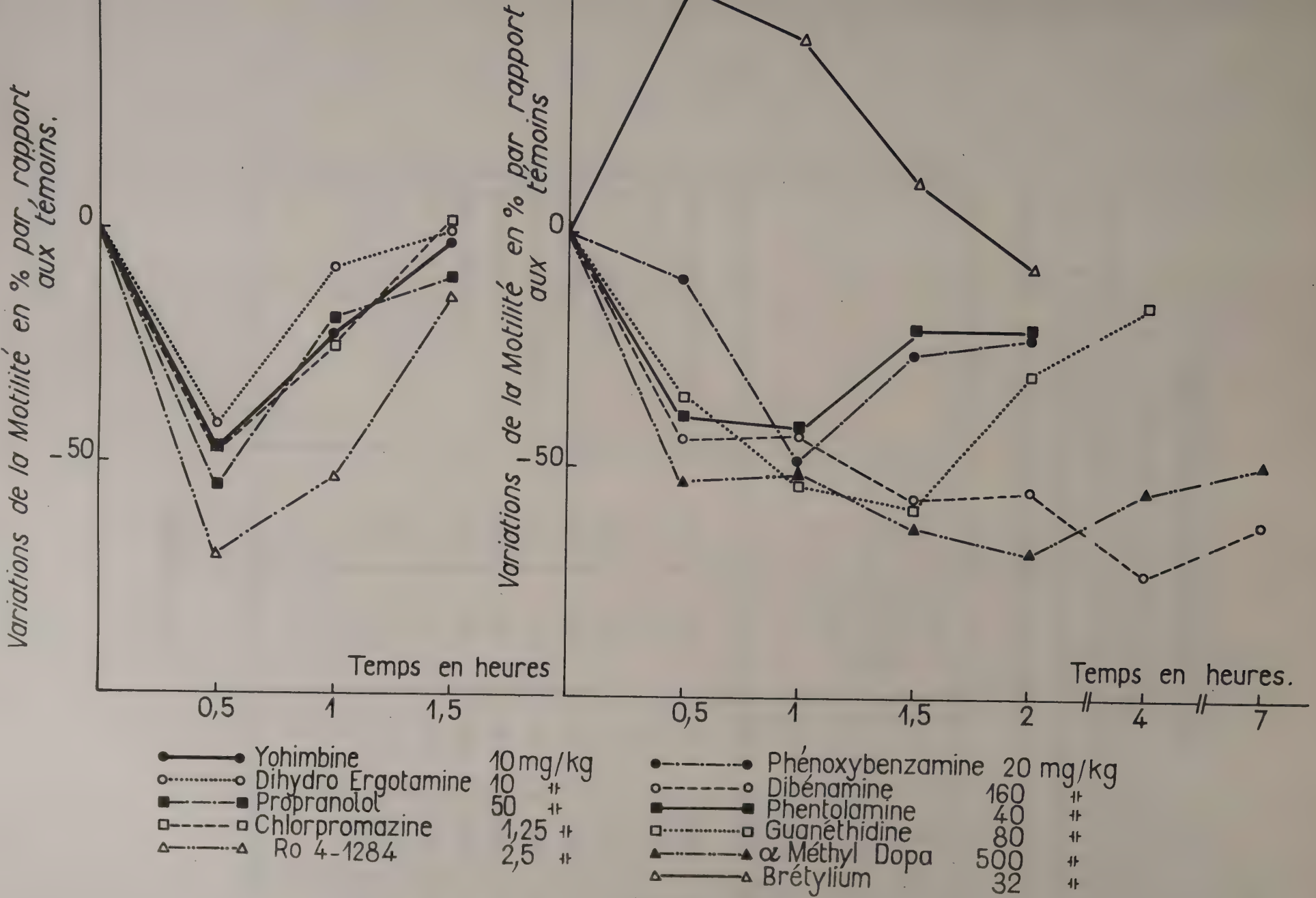

Variations de la Motilité en % par rapport aux témoins.
0
-50
Temps en heures
0,5
1
1,5
Variations de la Motilité en % par rapport aux témoins
0
-50
Temps en heures.
0,5
1
1,5
2
4
7
Yohimbine 10 mg/kg
Dihydro Ergotamine 10 "
Propranolol 50 "
Chlorpromazine 1,25 "
Ro 4-1284 2,5 "
Phénoxybenzamine 20 mg/kg
Dibénamine 160 "
Phentolamine 40 "
Guanéthidine 80 "
α Méthyl Dopa 500 "
Brétylium 32 "

*Figure 40*

3) Reproductibilité des résultats

La réduction de motilité spontanée provoquée par une même dose de chacune des substances étudiées a été déterminée à différentes époques de l'année. Le Tableau III, qui confronte les résultats obtenus, rapporte les pourcentages

| | Dose mg / kg | Temps après l'administration en mn | Pourcentage de réduction de la motilité spontanée de la souris par rapport aux témoins. | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | Décembre 1965 | Septembre 1966 | Octobre 1966 |
| Phénoxybenzamine | 40 | 60 | 53% | 40% | 46% |
| Dibénamine | 40 | 30 | 41% | 25% | 38% |
| Phentolamine | 40 | 45 | 46% | 42% | 58% |
| Yohimbine | 10 | 30 | 53% | 49% | 40% |
| Dihydro-ergotamine | 10 | 30 | 48% | 28% | 40% |
| Propranolol | 50 | 30 | 40% | 38% | 41% |
| Guanéthidine | 40 | 60 | 56% | 33% | 42% |
| α-méthyl dopa | 125 | 60 | 45% | 35% | 43% |
| Chlorpromazine | 1,25 | 30 | 53% | 25% | 21% |
| Ro 4-1284 | 1,25 | 30 | 57% | 58% | 61% |

TABLEAU III

moyens de réduction de motilité observés par rapport à des témoins sur des lots de 12 souris. Ces déterminations ont été effectuées au bout d'un délai déterminé après l'administration d'une même dose de chaque substance, et respectivement aux mois de Décembre 1965, Septembre et Octobre 1966.

D'une manière générale, la reproductibilité des résultats doit être considérée comme tout à fait satisfaisante avec toutes les substances. Seule la première valeur obtenue avec la chlorpromazine s'écarte en effet significativement ($p < 0.05$) de chacune des deux autres valeurs, lesquelles sont extrêmement voisines entre elles. D'une manière générale, la reproductibilité des résultats apparaît donc comme meilleure pour les expériences de réduction de motilité spontanée de la Souris que pour l'action hypothermisante.

## B - POTENTIALISATION D'UNE DOSE INFRAHYPNOTIQUE DE PENTOBARBITAL

### 1) Méthode

Les animaux dont la motilité spontanée vient d'être déterminée, reçoivent aussitôt après leur sortie de l'actographe, c'est-à-dire 35, 65, 95 ou 125 minutes après l'administration de la substance étudiée, une dose infrahypnotique de pentobarbital sodique en solution aqueuse (0,5 ml/20 g de poids corporel) par voie intrapéritonéale. Le nombre des animaux qui s'endorment est noté, le critère utilisé étant la perte du réflexe de redressement.

La dose infrahypnotique de pentobarbital est déterminée chaque jour d'expérimentation sur douze souris témoins dont aucune ne doit s'endormir. Cette dose se situe régulièrement entre 25 et 30 mg/kg de pentobarbital sodique.

2) Résultats

a) Le tableau IV indique le pourcentage des animaux qui se sont endormis lorsqu'une dose infrahypnotique de pentobarbital leur a été administrée 35, 65 95 ou 125 minutes après la substance étudiée.

b) La figure 41 précise le pourcentage d'animaux ayant dormi lorsque la dose infrahypnotique de pentobarbital leur a été administrée 35 minutes après le sympatho-et/ou adrénolytique étudié.

| Produits | Doses mg/kg | Temps après l'administration (minutes) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 35' | 65' | 95' | 125' |
| Phénoxybenzamine | 10 | 8 | 25 | 16 | 8 |
| | 20 | 58 | 41 | 41 | 33 |
| | 40 | 58 | 75 | 50 | 50 |
| | 80 | 50 | 50 | 50 | 33 |
| Dibénamine | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 40 | 25 | 8 | 0 | 16 |
| | 80 | 50 | 58 | 16 | 33 |
| | 160 | 66 | 78 | 66 | 66 |
| Phentolamine | 10 | 8 | 8 | 0 | 0 |
| | 20 | 8 | 16 | 0 | 0 |
| | 40 | 16 | 16 | 0 | 16 |
| | 80 | 75 | 58 | 8 | 8 |
| Yohimbine | 1,25 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2,5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 10 | 0 | 16 | 16 | 0 |
| | 20 | 16 | 8 | 16 | 0 |
| Dihydroergotamine | 2,5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 10 | 25 | 0 | 8 | 0 |
| | 20 | 50 | 33 | 25 | 8 |
| | 40 | 50 | 58 | 33 | 42 |
| Propranolol | 6,25 | 25 | 17 | 0 | 0 |
| | 12,5 | 66 | 8 | 17 | 0 |
| | 25 | 83 | 50 | 33 | 17 |
| Guanéthidine | 10 | 25 | 4 | 0 | 0 |
| | 20 | 25 | 13 | 4 | 0 |
| | 40 | 46 | 38 | 21 | 0 |
| | 80 | 79 | 67 | 42 | 6 |
| Brétylium | 8 | 8 | 0 | 0 | 0 |
| | 16 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 32 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| α-méthyldopa | 250 | 0 | 16 | 24 | 33 |
| | 500 | 41 | 33 | 33 | 33 |
| | 1000 | 83 | 66 | 50 | 66 |
| Chlorpromazine | 0,625 | 16 | 8 | 0 | 0 |
| | 1,25 | 50 | 33 | 33 | 25 |
| | 2,5 | 66 | 66 | 8 | 17 |
| | 5 | 100 | 66 | 50 | 66 |
| Ro 4-1284 | 0,31 | 0 | 8 | 0 | 0 |
| | 0,62 | 11 | 8 | 0 | 0 |
| | 1,25 | 38 | 25 | 25 | 0 |
| | 2,5 | 63 | 38 | 12 | 0 |
| | 5 | 100 | 63 | 25 | 8 |

T A B L E A U IV

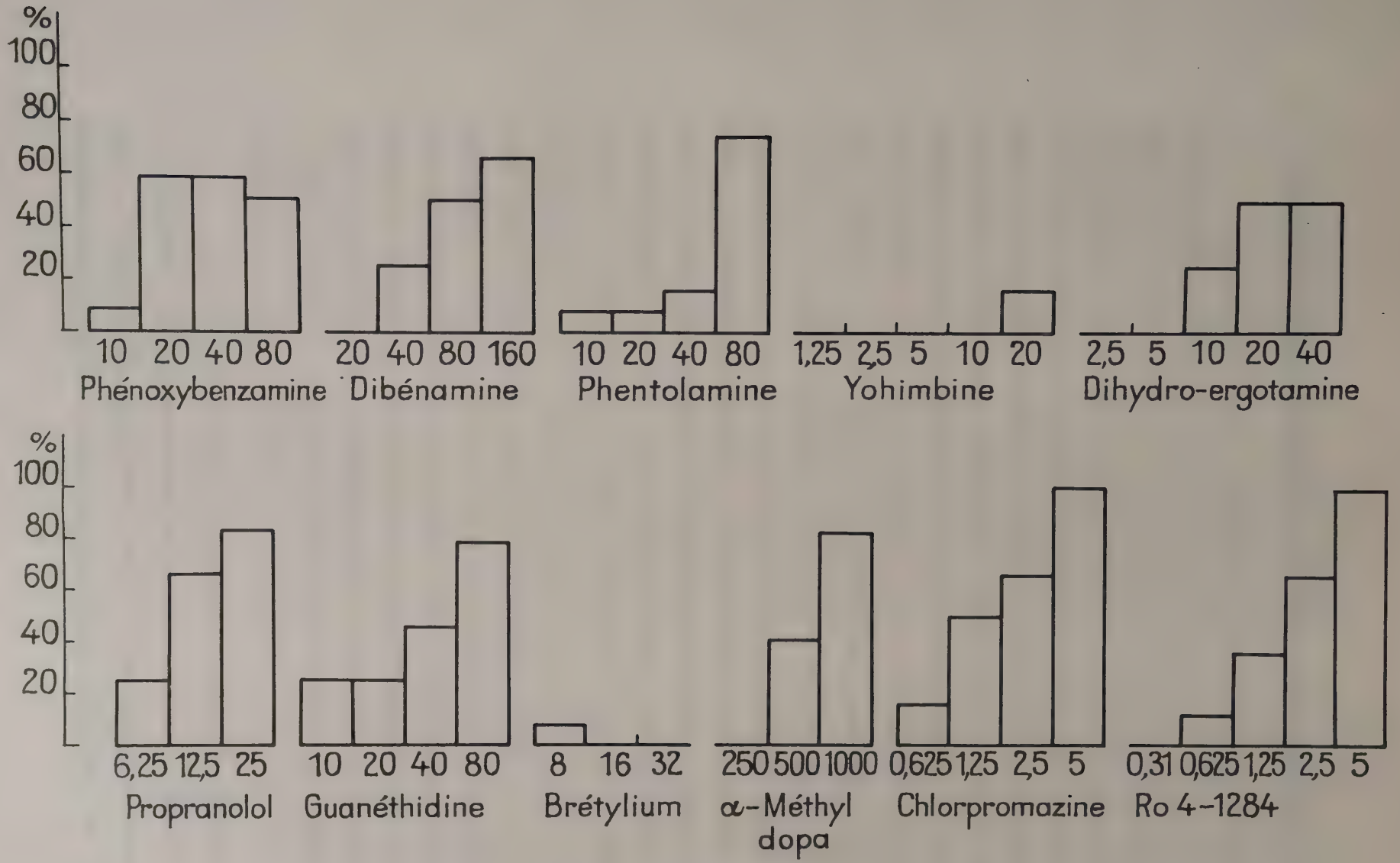

%
100
80
60
40
20
10 20 40 80
Phénoxybenzamine
20 40 80 160
Dibénamine
10 20 40 80
Phentolamine
1,25 2,5 5 10 20
Yohimbine
2,5 5 10 20 40
Dihydro-ergotamine
%
100
80
60
40
20
6,25 12,5 25
Propranolol
10 20 40 80
Guanéthidine
8 16 32
Brétylium
250 500 1000
α-Méthyl dopa
0,625 1,25 2,5 5
Chlorpromazine
0,31 0,625 1,25 2,5 5
Ro 4-1284

*Figure 41*

C - DISCUSSION DES RESULTATS OBTENUS PAR CES DEUX TESTS :

1) Toutes les substances étudiées, à l'exception du brétylium, diminuent de manière importante la motilité spontanée des animaux : une réduction de l'ordre de 50% a été observée avec des doses moyennes de tous les produits étudiés, sauf dans le cas du propranolol, où la dose de 50 mg/kg est relativement élevée. A cette restriction près, on ne peut donc pas attribuer la diminution de la motilité observée à une manifestation non spécifique de toxicité. Il faut plutôt rechercher sa cause, soit dans une action de type sédatif, soit dans une action de type "anxiogène" (10, 12,57). La chlorpromazine (58,63,67) et le Ro 4-1284 (75) réduisent la motilité spontanée par le premier mécanisme, ainsi vraisemblablement - l'observation directe des animaux nous le confirme - que la dihydro-ergotamine (42), l'α-méthyl dopa (42,74) et la guanéthidine. Par contre c'est plutôt à une action de type anxiogène que nous pensons qu'il conviendrait de rattacher la réduction de motilité observée avec des substances comme la dibénamine (72) et surtout la yohimbine (17,40,45,54,76), pour lesquelles des propriétés stimulantes centrales ont été, dans certaines conditions , mises en évidence. Le fait que nous n'ayons observé aucune potentialisation du pentobarbital avec des doses de yohimbine qui diminuent nettement l'activité motrice, semble en faveur de cette hypothèse.

2) les résultats de l'étude de la potentialisation d'une dose infrahypnotique de pentobarbital, qui figurent sur le tableau IV, montrent que, d'une manière générale, le maximum de l'action potentialisatrice coïncide de façon

très satisfaisante dans le temps avec le minimum de la motilité spontanée et que la durée des deux phénomènes est sensiblement identique. Nous avons retrouvé les actions potentialisatrices déjà décrites de la chlorpromazine (4,44,67), de l'α-méthyl dopa (4) et de la dibénamine (51). La dihydroergotamine ne s'est montrée active qu'aux fortes doses, tandis que la yohimbine s'est révélée totalement inactive.

3) Le brétylium s'individualise des autres substances étudiées par la nature de son activité vis à vis des deux tests considérés : d'une part, il ne potentialise pas l'action du pentobarbital, d'autre part, il accroît de manière très significative la motilité spontanée de la Souris (plus de 50% d'augmentation par rapport aux témoins à la dose de 32 mg/kg) (figure 40). Nous reviendrons sur ces phénomènes lors de la discussion générale au chapitre V.

# C H A P I T R E IV

## PTOSIS, ANTAGONISME VIS A VIS DE L'APOMORPHINE ET DE L'AMPHETAMINE ET CATALEPSIE

Dans ce chapitre sont réunis les résultats obtenus avec les divers sympatho-et/ou adrénolytiques étudiés vis à vis des tests suivants :

- ptose palpébrale chez la Souris et le Rat.
- protection contre les mouvements stéréotypés de la sphère buccale induits par l'apomorphine chez le Rat (Zwangsnagen).
- protection contre la toxicité amphétaminique chez les souris groupées.
- activité cataleptigène chez le Rat.

### A - PTOSIS

#### 1 - Méthode

Les lots sont de 7 animaux pour les souris et de 5 pour les rats (un ou deux lots par dose étudiée). Un rapide examen oculaire bilatéral préalable permet d'éliminer les animaux ne possédant pas deux yeux parfaitement normaux. L'évaluation du ptosis s'effectue selon la méthode de Rubin et coll. (79) en utilisant la cotation de 0 (ouverture complète) à 4 (fermeture complète) pour chaque oeil, donc selon une échelle allant de 0 à 8. Les mesures sont effectuées aussitôt après avoir sorti l'animal de sa boîte et l'avoir placé sur la table d'expérience, toutes les 15, 30 ou 60 minutes après l'administration du produit, pendant une durée

qui est fonction de la cinétique d'action de la substance envisagée.

2 - Résultats et Discussion

Les résultats obtenus sont rassemblés sur le tableau V. Nous n'avons pas observé de ptosis avec la dibénamine, la yohimbine, le propranolol, la guanéthidine, le brétylium et l'α-méthyl dopa tant chez la Souris que chez le Rat. Nos résultats sont en accord avec l'absence de ptosis déjà signalée pour la yohimbine chez la Souris (62) et pour la guanéthidine et le brétylium chez le Rat (29). Un certain degré d'exophtalmie a même été observé chez la Souris avec la dibénamine et l'α-méthyl dopa, ainsi que chez le Rat, avec le propranolol.

Par contre, d'autres substances ont induit un ptosis important dans les deux espèces animales, permettant dans certains cas, la détermination d'une DE 4 (dose qui provoque un ptosis quantifié à 4 sur 8 chez tous les animaux). Ces substances sont la phénoxybenzamine et la phentolamine, (le ptosis qu'elles engendrent avait déjà été signalé et mesuré chez le Rat) (91), ainsi que la dihydro-ergotamine.

Enfin, le ptosis provoqué par la chlorpromazine et le Ro 4-1284 a permis le calcul de DE 4, en accord avec celles fournies par la littérature (28,49).

B - PROTECTION VIS A VIS DU "ZWANGSNAGEN" APOMORPHINIQUE (2,52).

1 - Méthode

Les lots sont de 5 rats (un ou deux lots par

TABLEAU V

| | PTOSIS | | ACTION ANTI-APOMORPHINE | ACTION CATALEPTIGENE |
|---|---|---|---|---|
| | SOURIS | RAT | | |
| Phénoxybenzamine | $DE_4 \neq\neq$ 32 mg/kg à 120' (+ +) | + | 0 | 0 |
| Dibénamine | 0 (exophtalmie de 10 à 80 mg/kg) | 0 | 0 | 0 |
| Phentolamine | + | $(DE_4 \neq\neq 69$ mg/kg à 60') (+ +) | 0 | 0 |
| Yohimbine | ± | 0 | $(DE_{50} \neq\neq 32$ mg/kg) (+ +) | 0 |
| Dihydro-Ergotamine | + | $(DE_4 \neq\neq 72$mg/kg à 120') (+ +) | $(DE_{50} \neq\neq 240$ mg/kg) (+) | 0 |
| Propranolol | 0 | 0 (exophtalmie à 50 mg/kg) | 0 | 0 |
| Guanéthidine | + | ± | 0 | 0 |
| Brétylium | ± | 0 | $(DE_{50} \neq\neq 60$ mg/kg) (+ +) | 0 |
| α-méthyl Dopa | 0 (exophtalmie de 62 à 500 mg/kg) | 0 | 0 | + ($DE_{50}$ = 540 mg/kg à 300 ') |
| Chlorpromazine | ( $DE_4 < 8$ mg/kg) (+ +) | $(DE_4 \neq\neq 18$ mg/kg de 45 à 180') (+ +) | $(DE_{50} \neq\neq 2,5$ mg/kg) (+ +) | + $DE_{50} \neq\neq 8$ mg/kg à 60') |
| Ro 4-1284 | $(DE_4 \neq\neq 16$ mg/kg à 60') (+ +) | $(5 < DE_4 < 10$ mg/kg à 60') (+ +) | $(DE_{50} > 40$ mg/kg) (+) | + $DE_{50}$ = 12 mg/kg de 30 à 90') |
| Signification des symboles | 0 absence de ptosis<br>± ptosis modéré n'atteignant jamais 4<br>+ ptosis dépassant 4 sans relation nette dose-effet<br>++ ptosis dépassant 4 avec relation nette dose-effet<br>$DE_1$ dose provoquant un ptosis de 1 chez tous les animaux | | 0 pas d'action<br>+ action faible ($DE_{50}$ non calculable)<br>++ action nette (DE calculable) | 0 absence d'activité cataleptigène<br>+ Activité cataleptigène |

dose étudiée). Chaque animal est placé dans une boîte en plexiglass individuelle du type décrit pour les mesures de température rectale et garnie de copeaux. Une heure après l'administration par voie sous-cutanée de la substance sympatho-et/ou adrénolytique étudiée, les rats reçoivent par voie intraveineuse une dose de 1,5 mg de chlorhydrate d'apomorphine (les lots d'animaux témoins reçoivent de l'eau distillée par voie souscutanée une heure avant l'apomorphine). Le compte des mouvements de mâchonnement et de léchage qui peuvent apparaître, s'effectue pendant une minute chaque fois, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 et 70 minutes après administration de l'apomorphine, jusqu'à leur disparition. Pour chaque dose étudiée, on évalue le pourcentage d'inhibition du "Zwangsnagen" par rapport aux témoins (la DE 50 est celle qui produit 50% d'inhibition).

2 - Résultats et Discussion

Les résultats apparaissent sur le tableau V. Seuls la yohimbine, la dihydro-ergotamine et le brétylium ont exercé une action antagoniste vis à vis de l'apomorphine. Les doses utilisées sont relativement fortes, en tous cas nettement supérieures, en ce qui concerne les deux premières substances, à celles qui, dans la littérature (32,94) avaient été signalées comme inactives.

Bien qu'aux DE 50 indiquées sur le tableau V nous n'ayons observé aucun mort, ces doses sont, pour la yohimbine et la dihydro-ergotamine, très voisines des doses toxiques et l'inhibition du "Zwangsnagen" observée est peut-être une manifestation non spécifique de toxicité. Seul le brétylium entraîne une action protectrice à doses moyennes.

Les DE 50 trouvées pour la chlorpromazine et le Ro 4-1284, sont en accord avec celles précédemment décrites (32, 48, 49, 67, 94).

C - PROTECTION CONTRE LA TOXICITE AMPHETAMINIQUE CHEZ LES SOURIS GROUPEES :

1 - Méthode

Les lots sont de 10 souris (un ou deux lots par dose étudiée), groupées dans une boîte en plexiglass, du type décrit précédemment pour les mesures de température rectale, et placée dans une enceinte dont la température est maintenue exactement à 23° centigrades. Les animaux reçoivent la substance étudiée 1 et/ou 5 heures avant l'administration d'une dose de 12 mg/kg de tartrate de dexamphétamine. Le nombre des morts est relevé au bout de 1, 2 3, 4 et 24 heures (les animaux morts sont enlevés et ne sont pas remplacés). De la nourriture et de l'eau sont mis à la disposition des souris survivantes à la fin de la quatrième heure.

La DE 50 est la dose qui réduit la mortalité observée chez les témoins de 50%.

2 - Résultats et Discussion

Pour les substances qui ont présenté une action protectrice, les résultats sont exprimés en pourcentage de protection par rapport aux témoins, et apparaissent sur la figure 42.

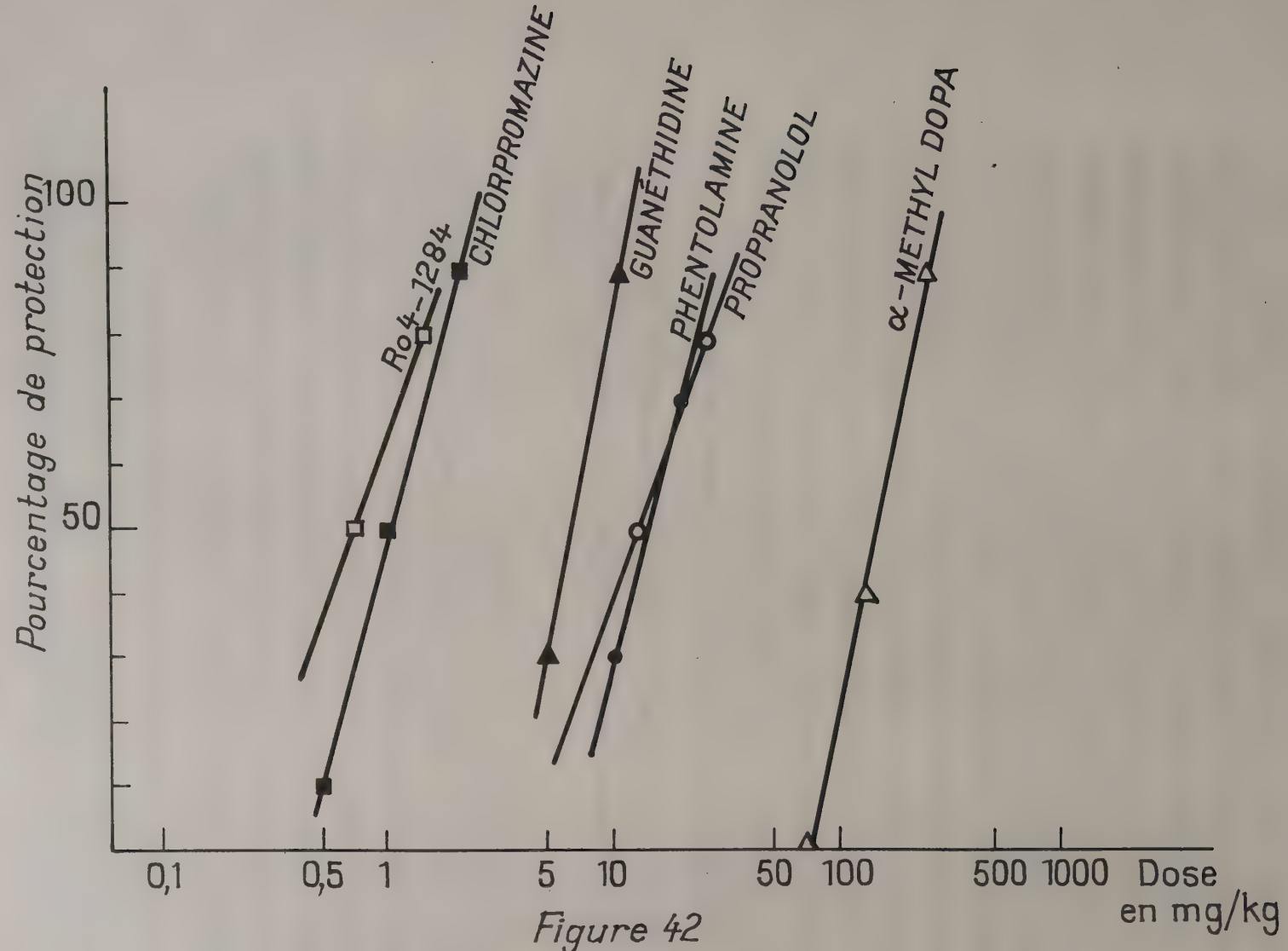

Pourcentage de protection
100
50
Ro4-1284
CHLORPROMAZINE
GUANÉTHIDINE
PHENTOLAMINE
PROPRANOLOL
α-METHYL DOPA
0,1
0,5
1
5
10
50
100
500
1000
Dose
en mg/kg

Figure 42

Dans tous les cas, il n'y a pas eu de mortalité supplémentaire au delà des trois heures qui suivaient l'administration de l'amphétamine.

Aucune protection n'a été observée avec la dibénamine (de 5 à 160 mg/kg, administrée 60 ou 300 minutes avant), la yohimbine (de 2,5 à 20 mg/kg, 60 minutes avant) et le brétylium (2 à 32 mg/kg, 60 ou 300 minutes avant). Nous n'avons pas pu obtenir non plus de protection avec la phénoxybenzamine (de 2,5 à 80 mg/kg, 60 ou 300 minutes avant), ce qui est en désaccord avec les résultats de Maxwell (1 < DE 50 < 5 mg/kg, 300 minutes avant, substances administrées par voie sous-cutanée) (65), de Weiss (DE 50 < 10 mg/kg, injection simultanée de la phénoxybenzamine et de l'amphétamine, lots de 5 souris) (99), de Mennear et Rudzik (DE 50 $\neq$ 1 mg/kg, substances administrées par voie sous-cutanée) (66), et de Askew (conditions proches des notres)(3).

La phentolamine ( DE = 15 mg/kg, 60 minutes avant) a fourni une protection efficace, confirmant les résultats de Maxwell (65).

Le propranolol (DE 50 = 12,5 mg/kg, 60 minutes avant) protège également, comme le fait un autre inhibiteur $\beta$, le MJ 1999 (66). Mais comme le dichloroisoprotérénol et le pronéthalol sont sans effet (66), il semble qu'aucune règle générale ne puisse être établie en ce qui concerne l'action protectrice exercée par les inhibiteurs $\beta$ contre la toxicité de l' amphétamine chez les souris groupées.

La guanéthidine (DE 50 = 8 mg/kg) exerce une protection identique qu'elle soit administrée 60 ou 300 minutes avant l'amphétamine. Par contre l'$\alpha$-méthyl dopa,

sans action (de 62,5 à 2000 mg/kg) si elle est administrée 60 minutes avant l'amphétamine, entraine une protection efficace (DE 50 = 120 mg/kg) lorsqu'elle est administrée 300 minutes avant. Ces résultats sont en désaccord avec ceux de Lal et coll. (53) qui administrant l'$\alpha$-méthyl dopa 480 minutes avant l'amphétamine observaient une protection moindre (50%) que celle obtenue (80%) quand les deux administrations n'étaient séparées que de 60 minutes.

Enfin la DE 50 trouvée pour la chlorpromazine (DE 50 ≠≠ 1 mg/kg, 60 minutes avant) est en accord avec celles décrites précédemment (55,56,65,67,100).

D - CATALEPSIE

1 - Méthode

Les lots sont de 5 rats (un ou deux lots par dose étudiée). La catalepsie est évaluée selon la méthode du croisement des pattes homolatérales, décrite par Boissier et Simon (9) : un rat est placé sur une feuille de papier buvard, et l'expérimentateur, situé derrière l'animal, s'efforce de croiser les pattes antérieures avec les pattes postérieures homolatérales : l'animal est considéré comme cataleptique s'il accepte de prendre et de conserver cette position sans considération de temps (réponse en tout ou rien). Les rats, marqués de manière distinctive, sont suivis individuellement toutes les 30 ou 60 minutes pendant 6 heures et une dernière évaluation de la catalepsie est effectuée au bout de 24 heures : on calcule, pour chaque détermination réalisée, le pourcentage des animaux qui étaient cataleptiques.

2 - Résultats

Le tableau V montre que seule l'α-méthyl dopa entraîne une catalepsie notable : les résultats détaillés en sont regroupés sur le tableau VI.

Cette action cataleptigène possède une cinétique tout à fait comparable à celle que l'on observe avec les autres neuroleptiques (9). La DC 50 (dose cataleptigène 50), déterminée selon (9), est de 540 mg/kg à 300 minutes. Il est intéressant de noter qu'à des doses voisines (400 mg/kg), l'α-méthyl dopa s'oppose à la catalepsie réserpinique (71).

A titre indicatif, la DC 50 obtenue pour la chlorpromazine et le Ro 4-1284 figurent sur le tableau V : elles sont comparables à celles précédemment décrites (9,49,50, 67).

| Nombre d'animaux | α-méthyldopa mg/kg - ip. | Temps après l'administration (minutes) | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 0' | 15' | 30' | 45' | 60' | 90' | 120' | 180' | 240' | 300' | 360' | - | 24 h. |
| 5 | 500 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 20 | 40 | 60 | 40 | - | 0 |
| 10 | 1000 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 20 | 40 | 70 | 90 | 90 | - | 0 |
| 5 | 1500 | 0 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 80 | 100 | 100 | 100 | - | 0 |
| 5 | 2000 | 0 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 80 | 100 | 100 | 100 | 100 | - | 0 |

TABLEAU VI

# C H A P I T R E V

## DISCUSSION GENERALE

Les résultats partiels obtenus ayant été discutés à la fin de chaque chapitre, nous tenterons de tirer les conclusions générales de l'étude des effets centraux des neuf substances sympatho-et/ou adrénolytiques sélectionnées. Le tableau VII rassemble les résultats obtenus et rend compte de l'importance des effets observés avec les différentes substances sur les tests mis en oeuvre, au moyen d'une cotation simple, mais forcément arbitraire, allant de 0 (absence d'action) à + + + (action importante).

On peut en tirer les conclusions suivantes :

1) le brétylium s'individualise nettement par rapport aux huit autres substances étudiées : il ne possède pas d'action hypothermisante, il ne réduit pas et même augmente la motilité spontanée de la Souris, ne potentialise pas le sommeil barbiturique, n'induit ni ptosis ni catalepsie et n'offre aucune protection contre la toxicité amphétaminique chez les souris groupées.

Faut-il, en dépit de son action anti-apomorphine, lui nier toute action de type psycholeptique, ou faut-il, en fonction de l'augmentation de motilité spontanée qu'il induit, avancer l'hypothèse que le brétylium possède des propriétés de type psychoanaleptique. Il ne nous semble pas possible au moyen des résultats de notre expérimentation, de répondre à cette double question tant que l'important problème qui consiste à savoir si le brétylium passe la barrière hémato-encéphalique, n'est pas

| Produits | Action Hypothermisante | | Réduction de la motilité spontanée | Potentialisation du pentobarbital | Ptosis | | Action anti-apomorphine | Action anti-amphétamine | Action cataleptigène |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Souris | Rat | | | Souris | Rat | | | |
| Phénoxybenzamine | +++ | + | +++ | +++ | +++ | ++ | 0 | 0 | 0 |
| Dibénamine | +++ | + | +++ | +++ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Phentolamine | ++ | + | +++ | ++ | ++ | +++ | 0 | +++ | 0 |
| Yohimbine | +++ | ++ | +++ | 0 | + | 0 | + | 0 | 0 |
| Dihydro-ergotamine | +++ | ++ | +++ | ++ | ++ | +++ | + | 0 | 0 |
| Propranolol | +++ | ++ | +++ | +++ | 0 | 0 | 0 | +++ | 0 |
| Guanéthidine | +++ | ++ | +++ | +++ | ++ | + | 0 | +++ | 0 |
| Brétylium | 0 | 0 | 0 | 0 | + | 0 | ++ | 0 | 0 |
| α-méthyl dopa | +++ | + | +++ | +++ | 0 | 0 | 0 | +++ | +++ |
| Chlorpromazine | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | +++ | +++ |
| Ro 4-1284 | +++ | ++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | +++ | +++ |

TABLEAU VII

résolu.

2) L'α-méthyl dopa présente un spectre d'activité psychotrope, qui, sans être aussi complet que ceux de la chlorpromazine et du Ro 4-1284, la distingue nettement des autres substances.

Le métabolisme de l'α-méthyl dopa est aujourd'hui bien connu : cette substance inhibe la dopadécarboxylase, ralentissant la synthèse des catécholamines tandis qu'elle se transforme elle-même en α-méthylnoradrénaline. Cette dernière se fixe aux lieu et place de la noradrénaline, provoquant simultanément une déplétion catécholaminique et joue le rôle d'un "faux neurotransmetteur". Quel que soit celui de ces mécanismes qui prédomine dans l'effet antihypertenseur de l'α-méthyl dopa, on sait aussi que tous ces phénomènes se produisent également au niveau du cerveau, car l'α-méthyl dopa, tout comme la dopa, passe la barrière hémato-encéphalique.

Cette certitude et le spectre d'activité psychotrope que nous avons obtenu, nous permettent de reconnaître à l'α-méthyl dopa d'incontestables propriétés psycholeptiques, que nous pensons liées à la déplétion en véritables neurotransmetteurs au niveau du cerveau. Peut-on aller plus loin et classer l'α-méthyl dopa parmi les neuroleptiques ?

Au sens de la terminologie de Delay et Deniker (30), une substance doit, pour être classée parmi les neuroleptiques, répondre aux cinq critères suivants :

- posséder une action sédative puissante sans effet narcotique
- réduire l'agitation et l'interagressivité
- réduire les troubles psychotiques
- agir à un niveau sous-cortical
- engendrer des effets secondaires de type extra-pyramidal.

L'α-méthyl dopa développe chez l'Homme (86) comme chez l'animal de puissantes propriétés sédatives sans être toutefois hypnotique. Des effets secondaires identiques au syndrome neurologique des neuroleptiques ont été observés chez des sujets traités à l'α-méthyl dopa pour hypertension (21,36,37) et nous avons nous-même montré le pouvoir cataleptigène de cette substance chez le Rat. L'α-méthyl dopa enfin a pu être utilisée parfois avec succès dans le traitement de la schizophrénie, mais une posologie massive semble en tout état de cause nécessaire (69). Notre travail non plus que la littérature, ne nous éclaire par contre, en ce qui concerne les critères 2 et 4.

Sans pouvoir par conséquent conclure, on peut dire que rien ne s'oppose - l'action antiapomorphine chez le Rat n'est pas un critère exigé - à ce que l'α-méthyl dopa soit classée parmi les substances neuroleptiques ; les résultats de notre expérimentation ainsi que les données de la littérature sont même en faveur de cette prise de position, mais des travaux complémentaires demeurent nécessaires pour la confirmer.

De toute manière, il apparaît que l'activité neuroleptique de l'α-méthyl dopa est faible en intensité, si on la compare à celle de la chlorpromazine et du Ro 4-1284.

3) L'importance du spectre d'activités psychotropes observé avec la guanéthidine contraste avec le fait que cette substance ne passe pas la barrière hémato-encéphalique . On sait en effet que si la guanéthidine provoque une importante déplétion catécholaminique à la périphérie, par contre, les taux d'amines cérébraux ne sont pas modifiés et il n'est jamais fait mention, en clinique humaine, d'effets secondaires centraux de cet antihypertenseur. Il nous faut donc conclure à des propriétés de type psycholeptique, mais dont le mécanisme, qui ne procède pas d'un effet sympatholytique central avec déplétion aminique, reste indéterminé.

4) Les importantes propriétés psycholeptiques observées avec la dihydro-ergotamine et la phénoxybenzamine, confirment les effets dépresseurs centraux que l'on s'accorde généralement à reconnaître à ces substances chez l'Homme.

Il est probable que les propriétés psycholeptiques de la dihydro-ergotamine sont en rapport étroit avec le blocage adrénergique central que provoque cette substance , après qu'elle ait passé la barrière hémato-encéphalique (64) : on peut remarquer à ce sujet, qu'il ne suffit pas qu'une drogue possède des propriétés adrénolytiques centrales pour qu'elle sont à même de répon-

dre aux critères exigés par la définition des neuroleptiques, en particulier le pouvoir cataleptigène.

En ce qui concerne la phénoxybenzamine, le blocage adrénergique central qu'elle entraine, est aussi, selon Goodman et Gilman (42), responsable, du moins en partie, de ses propriétés dépressives centrales.

Quant aux effets psychotropes de la phentolamine, il est difficile de ne pas les classer comme étant de type psycholeptique, l'observation directe des animaux confirmant l'existence d'une sédation importante.

5) La yohimbine développe des effets psychotropes qui peuvent a priori apparaître comme contradictoires : réduction de la motilité et hypothermie d'une part, absence de potentialisation du sommeil barbiturique d'autre part. Mais nous avons déjà indiqué qu'il n'y a probablement pas véritable contradiction entre l'hypomotilité, que nous pensons être due dans le cas présent à des effets de type anxiogène, et l'hyperexcitabilité observée chez la Souris après administration de yohimbine. L'absence de potentialisation de la narcose barbiturique est également en faveur d'une action stimulante centrale plutôt que d'une action dépressive. Les travaux de Gershon et coll. (40,45,54) ont d'ailleurs montré chez le Chien d'abord, en clinique humaine ensuite, que l'administration de yohimbine provoque l'apparition d'un "syndrôme anxieux" avec irritabilité, instabilité, impatience et état d'alerte. Nous pensons donc que la yohimbine, et à un degré moindre la dibénamine, pour

laquelle des effets stimulants centraux ont déjà été décrits chez l'Homme, doivent être classées comme des substances possédant des propriétés de type psychoanaleptique.

6) Enfin, en ce qui concerne le propranolol, les effets positifs observés sur les différents tests, l'ont toujours été à la forte dose de 50 mg/kg, qui est voisine des doses toxiques. Il est probable qu'il s'agit là de manifestations de toxicité non spécifiques, et dans l'ignorance où nous sommes de l'aptitude du propranolol à passer la barrière hémato-encéphalique, nous pensons qu'aux doses moyennes, il est dénué de tout effet central.

°

° °

En conclusion, il apparaît qu'aucune des neuf substances sympatho-et/ou adrénolytiques étudiées, ne fournit vis à vis des sept tests sélectionnés, des réponses identiques à celles obtenues avec les deux neuroleptiques de référence, chlorpromazine et Ro 4-1284.

Bien qu'on ne sache pas, pour toutes les substances qui ont présenté des propriétés psycholeptiques importantes, lesquelles passent effectivement la barrière hémato-encéphalique, il n'en reste pas moins qu'aucune, sauf peut être l'α-méthyl dopa, ne peut être qualifiée de neuroleptique. En conséquence, il apparaît que ce n'est pas parce qu'une drogue à propriétés sympatho-et/ou adrénolytiques périphériques, possède d'éventuelles propriétés centrales

du même type, qu'elle fournira des réponses positives aux méthodes d'étude habituelles des neuroleptiques. Il est heureux de pouvoir conclure au terme de ce travail, que ces méthodes gardent leur spécificité, ce qui autorise à ne pas remettre en cause tous les résultats qu'elles ont permis d'obtenir.

# SECONDE PARTIE

## EFFETS ANTI-SYMPATHO-ET/OU ADRENOLYTIQUES DE QUELQUES ANTIDEPRESSEURS

# C H A P I T R E VI

## GENERALITES

### I - CHOIX DES ANTIDEPRESSEURS UTILISES

Quatre substances à propriétés antidépressives classiques ont été sélectionnées : toutes appartiennent à des familles chimiques différentes : (Tableau VIII).

Deux font partie du groupe des thymoanaleptiques :

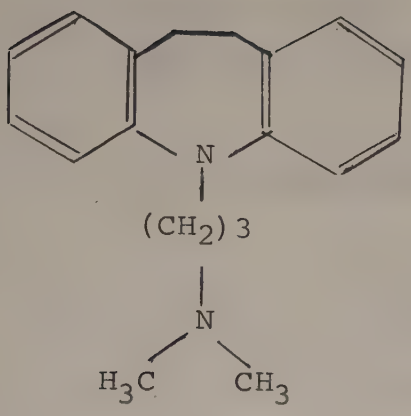
- l'imipramine, dérivé de l'iminodibenzyle, et
- l'amitriptyline, dérivé du dihydro-dibenzocycloheptène.

les deux autres sont des thyméréthiques (I.M.A.O.) :

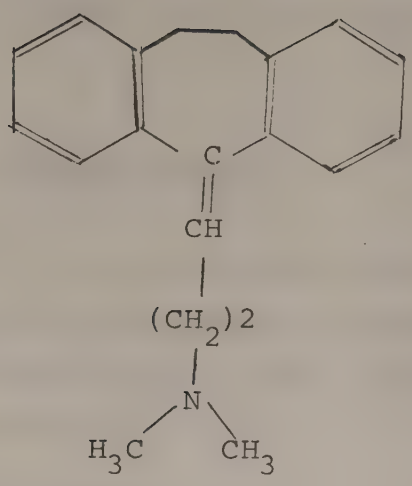
- l'octamoxine, qui est une alcoylhydrazine, et
- la pargyline, qui est une propargylamine.

### II - CHOIX DES METHODES

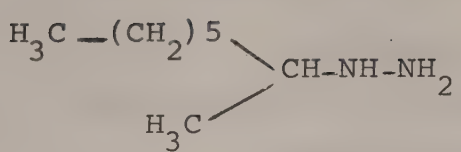
Nous avons retenu pour ces études d'antagonisme entre antidépresseurs et sympatho-et/ou adrénolytiques, les deux tests qui, dans la première partie de notre travail, nous ont permis d'obtenir des résultats positifs avec le plus grand nombre de substances étudiées. Ces deux tests sont la mesure de la température rectale de la Souris et l'enregistrement de la motilité spontanée du même animal.



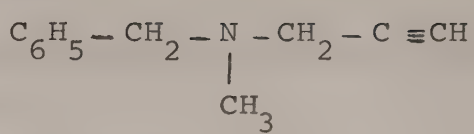

IMIPRAMINE




AMITRIPTYLINE




OCTAMOXINE




PARGYLINE

TABLEAU VIII

Toutes les substances sympatho-et/ou adrénolytiques, à l'exception du brétylium, s'étaient en effet révélées être des agonistes vis à vis de ces deux tests, dans le sens d'une diminution de la température rectale et d'une réduction de la motilité spontanée.

III - CONDITIONS GENERALES D'EXPERIMENTATION

1) Les sympatho-et/ou adrénolytiques (agonistes) ont été utilisés sous les formes précédemment indiquées et les quatre antidépresseurs (antagonistes) sous les formes suivantes (les doses sont exprimées en sel) :

- chlorhydrate d'imipramine
- chlorhydrate d'amitriptyline
- chlorhydrate de pargyline
- sulfate d'octamoxine

2) La plupart des conditions générales précédemment exposées ont été appliquées :

- solutions aqueuses récemment préparées pour les agonistes et les antagonistes ;
- même voie d'administration pour tous ;
- volumes injectés identiques : 0,5 ml/20 g ;
- emploi de souris mâles pesant 18 à 22 g ;
- répartition au hasard des animaux entre les différents lots. Les animaux témoins ne reçoivent que la substance agoniste.

3) Enfin, l'antagoniste (antidépresseur) a toujours été administré en premier lieu :

- 45 minutes avant l'agoniste en ce qui concerne les thymo-analeptiques,
- 24 heures avant l'agoniste en ce qui concerne les thymé-réthiques,

c'est-à-dire, dans les deux cas, au moment où se développe le maximum de l'action pharmacologique chez l'animal.

4) La dose d'agoniste utilisée a été d'une manière générale, celle qui a provoqué chez les témoins :

- un abaissement thermique de l'ordre de 2° centigrades ;
- une réduction de 30 à 50% de la motilité spontanée.

Ces doses peuvent par conséquent être différentes entre elles pour une même substance selon le test envisagé, de même que peuvent être différents les temps, après l'administration de l'agoniste, au bout desquels les déterminations de température et de motilité, ont été effectuées (le temps choisi étant, dans chaque cas particulier, le plus favorable au développement de l'action maximale de la dose sélectionnée).

5) Les méthodes utilisées pour la détermination des températures rectales et la mesure de la motilité spontanée sont les mêmes que celles décrites dans la première partie.

# C H A P I T R E VII

## ANTAGONISMES ANTIDEPRESSEURS - SUBSTANCES SYMPATHO-ET/OU ADRENOLYTIQUES

### 1 - ACTION SUR LA TEMPERATURE RECTALE DE LA SOURIS

La température initiale des animaux étant de 37,15 ± 0,40° centigrades, nous nous sommes assurés, dans un premier temps, que l'administration des antagonistes seuls n'entraine pas de modifications significatives de cette température. Le tableau IX indique les valeurs moyennes des

| TRAITEMENT | | TEMPERATURE DE BASE | NOMBRE ANIMAUX |
|---|---|---|---|
| Animaux non traités | | 37,15 | 96 |
| Imipramine | 12,5 mg/kg | 37,01 | 120 |
| Imipramine | 25 mg/kg | 37,21 | 120 |
| Imipramine | 50 mg/kg | 37,45 | 120 |
| Amitriptyline | 12,5 mg/kg | 37,15 | 120 |
| Amitriptyline | 25 mg/kg | 37,85 | 120 |
| Pargyline | 40 mg/kg | 37,03 | 120 |
| Pargyline | 80 mg/kg | 37,19 | 120 |
| Pargyline | 160 mg/kg | 37,19 | 120 |
| Octamoxine | 5 mg/kg | 37,24 | 120 |
| Octamoxine | 10 mg/kg | 37,03 | 120 |
| Octamoxine | 20 mg/kg | 37,25 | 120 |

TABLEAU IX

températures relevées sur des lots de 12 animaux 45 minutes après l'administration des thymoanaleptiques et 24 heures après celle des thyméréthiques (15), c'est-à-dire au moment où selon notre protocole expérimental, l'animal reçoit l'agoniste.

Aux doses d'antagonistes utilisées*, le calcul statistique montre qu'il n'y a pas de différence significative entre les températures rectales moyennes observées (15).

Dans ces conditions, la dose choisie d'agoniste (celle susceptible de provoquer un abaissement thermique de l'ordre de 2° centigrades dans un délai déterminé) a été administrée aux animaux prétraités comme aux témoins.

Le tableau X récapitule les résultats de l'étude de l'antagonisme thymoanaleptiques - sympatho-et/ou adrénolytiques, le tableau XI ceux de l'antagonisme thyméréthiques - sympatho-et/ou adrénolytiques. Ces deux tableaux indiquent la dose utilisée de chaque agoniste et de chaque antagoniste ainsi que le délai (après administration de l'agoniste) au terme duquel la détermination de la température rectale a eu lieu. Les variations thermiques observées par rapport à la température initiale (37,15° centigrades) figurent sur ces tableaux précédées d'un signe + ou - , selon qu'il s'agit de variations en plus ou en moins de cette température. Toutes les valeurs indiquées sont des moyennes, calculées chaque fois sur 12 souris.

* A la dose de 50 mg/kg, l'amitriptyline entraîne, outre une certaine léthalité, une élévation thermique importante, susceptible de fausser l'interprétation des résultats. Aussi, n'avons nous pas utilisé cette dose.

| AGONISTE | Doses mg/kg | Temps de la détermination minutes | TEMOINS | IMIPRAMINE Doses mg/kg | | | AMITRIPTYLINE Doses mg/kg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 12,5 | 25 | 50 | 12,5 | 25 |
| Phénoxybenzamine | 20 | 180 | - 1,4 | + 0,3 | - 1,3 | - 1,8 | - 0,1 | - 1,3 |
| Dibénamine | 160 | 120 | - 2,0 | - 0,6 | - 0,9 | - 0,6 | - 0,2 | - 0,9 |
| Phentolamine | 80 | 60 | - 2,1 | + 1,3 | + 1,9 | + 1,4 | + 2,2 | + 1,2 |
| Yohimbine | 10 | 30 | - 2,0 | + 0,9 | + 0,3 | + 1,1 | + 1,0 | + 0,2 |
| Dihydro-Ergotamine | 20 | 90 | - 3,0 | - 0,6 | - 0,1 | - 0,4 | - 1,5 | - 0,2 |
| Propranolol | 50 | 30 | - 2,5 | - 0,9 | - 0,7 | - 1,6 | - 1,4 | - 1,7 |
| Guanéthidine | 40 | 120 | - 1,5 | - 0,6 | - 0,5 | - 1,3 | - 1,1 | - 2,0 |
| α-méthyldopa | 1000 | 120 | - 2,2 | - 0,8 | 0 | - 1,2 | - 1,3 | - 2,6 |
| Chlorpromazine | 16 | 180 | - 3,8 | - 2,7 | - 2,5 | - 4,3 | - 5,0 | - 4,3 |
| Ro 4-1284 | 40 | 60 | - 1,7 | + 0,7 | + 0,9 | + 1,3 | + 1,3 | + 1,1 |

TABLEAU X

| AGONISTE | Doses mg/kg | Temps de la détermination minutes | TEMOINS | PARGYLINE Doses mg/kg | | | OCTAMOXINE Doses mg/kg | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 40 | 80 | 160 | 5 | 10 | 20 |
| Phénoxybenzamine | 20 | 180 | - 4,5 | - 1,9 | - 1,2 | - 1,0 | - 2,7 | - 1,7 | - 1,6 |
| Dibénamine | 160 | 120 | - 1,9 | - 0,8 | - 1,5 | - 2,7 | - 2,2 | - 1,6 | - 1,8 |
| Phentolamine | 80 | 60 | - 2,1 | - 1,3 | - 1,1 | - 2,5 | - 0,5 | - 0,5 | -0,4 |
| Yohimbine | 10 | 30 | - 2,6 | - 1,9 | - 1,7 | - 1,0 | - 1,1 | - 0,6 | - 0,5 |
| Dihydro-Ergotamine | 20 | 90 | - 3,8 | - 2,6 | - 2,0 | - 1,4 | - 1,1 | - 1,3 | - 2,0 |
| Propranolol | 50 | 30 | - 2,6 | - 1,0 | - 1,7 | - 1,1 | - 1,7 | - 0,3 | - 0,5 |
| Guanéthidine | 40 | 120 | - 1,9 | - 1,1 | - 1,2 | - 0,2 | - 0,1 | 0 | - 0,7 |
| α-méthyldopa | 1000 | 120 | - 3,8 | - 2,5 | - 4,2 | - 3,0 | - 1,7 | - 2,4 | - 2,8 |
| Chlorpromazine | 16 | 180 | - 2,0 | - 1,9 | - 1,4 | - 2,4 | - 2,0 | - 1,8 | - 1,3 |
| Ro 4-1284 | 40 | 60 | - 1,4 | + 0,3 | + 1,1 | + 2,2 | + 1,2 | + 2,5 | + 2,7 |

TABLEAU XI

Enfin, le tableau XII, récapitule les résultats des tableaux X et XI sous une forme simplifiée, au moyen de la cotation suivante :

- si l'hypothermie due à l'agoniste est potentialisée par l'antagoniste,

O si l'hypothermie due à l'agoniste n'est pas modifiée par l'antagoniste,

+ si l'hypothermie due à l'agoniste est réduite ou même annulée par l'antagoniste.

+++ si l'hypothermie due à l'agoniste est transformée en hyperthermie par l'antagoniste (inversion).

Les effets des deux antidépresseurs de chaque groupe ayant été strictement parallèles dans cette étude, il n'a pas été nécessaire, dans le tableau XII de subdiviser ces deux groupes en chacun de leurs composants.

| A G O N I S T E | THYMOANALEPTIQUES | THYMERETIQUES |
|---|---|---|
| Phénoxybenzamine | 0 | + |
| Dibénamine | + | 0 |
| Phentolamine | +++ | + |
| Yohimbine | +++ | + |
| Dihydro-Ergotamine | + | + |
| Propranolol | + | + |
| Guanéthidine | 0 | + |
| α-méthyldopa | + | 0 |
| Chlorpromazine | 0 | 0 |
| Ro 4-1284 | +++ | +++ |

T A B L E A U XII

DISCUSSION

1) La température initiale des animaux n'est pas modifiée par l'administration de l'antagoniste (antidépresseur) au moment de l'injection de l'agoniste.

2) L'administration de l'agoniste (sympatho-et/ou adrénolytique) provoque, à quelques exceptions près, l'abaissement thermique de l'ordre de 2° centigrades, que nous nous étions proposé d'obtenir.

3) Les effets hypothermisants du Ro 4-1284 sont inversés par les thymoanaleptiques, comme par les thyméréthiques, à toutes les doses. L'intensité de l'inversion observée est même proportionnelle, dans nos expériences, à la dose d'antidépresseur utilisée.

Ces constatations confirment des résultats identiques déjà obtenus par de nombreux auteurs avec la tétrabénazine (benzoquinolizine voisine du Ro 4-1284 et possédant les mêmes propriétés de type réserpine) (33,38,75,85) et avec la réserpine elle-même (14,15,18,33,38,46,68,85).

On sait que le mécanisme proposé pour expliquer cette inversion est une sensibilisation par les antidépresseurs de l'action des catécholamines libérées soit par le Ro 4-1284 ou la tétrabénazine, soit par la réserpine :

- par empêchement de la refixation tissulaire en ce qui concerne les thymoanaleptiques,
- par protection de la destruction enzymatique par la M.A.O. en ce qui concerne les thyméréthiques.

Enfin, le fait que nous ayons pu obtenir l'inversion des effets hypothermisants du Ro 4-1284 par les deux catégories d'antidépresseurs plaide en faveur de la validité de notre protocole expérimental.

4) Bien pauvres en revanche apparaissent les résultats des autres antagonismes.

Un certain degré de réduction des hypothermies engendrées par les agonistes est toujours observé avec l'un ou l'autre des deux groupes d'antidépresseurs, sans que l'on puisse toutefois en tirer de conclusion générale. A quelques exceptions près d'ailleurs (antagonismes thyméréthiques - phénoxybenzamine, yohimbine ou dihydro-ergotamine), cette réduction n'est pas proportionnelle à la dose d'antidépresseur utilisée.

Comme il était logique de s'y attendre (38,59), les effets hypothermisants de la chlorpromazine ne sont pas modifiés.

Plus intéressants par contre, sont les inversions de l'effet hypothermisant de la yohimbine et de la phentolamine par les thymoanaleptiques. Ces résultats ont tous deux été confirmés au cours d'une seconde série d'expériences réalisées dans les mêmes conditions. Existe-t-il là une possibilité de mise en évidence expérimentale d'effets de type thymoanaleptique ? C'est ce que nous nous proposons d'étudier ultérieurement en utilisant d'autres substances de ce groupe pharmacologique.

Enfin, on peut s'étonner de ne pas observer d'action antagoniste des antidépresseurs vis à vis de l'α-méthyl dopa.

On aurait pu expliquer une telle action comme on le fait pour les agents possédant des propriétés de type réserpine. Il est probable que le délai (120 minutes) au terme duquel les déterminations ont été effectuées est trop court pour que la libération de catécholamines soit suffisante pour permettre l'apparition du phénomène.

II - ACTION SUR LA MOTILITE SPONTANEE DE LA SOURIS

Une souris "naïve" témoin qui reçoit 0,5 ml/20 g d'eau distillée 30 minutes avant d'être placée pendant 10 minutes dans l'appareil de mesure de la motilité spontanée,

| TRAITEMENT | | NOMBRE DE MOUVEMENTS EN 10 mn | NOMBRE D'ANIMAUX |
|---|---|---|---|
| Animaux témoins | | 105 | 144 |
| Imipramine | 12,5 mg/kg | 108 | 24 |
| Imipramine | 25 mg/kg | 66* | 24 |
| Imipramine | 50 mg/kg | 138* | 24 |
| Amitriptyline | 12,5 mg/kg | 106 | 24 |
| Amitriptyline | 25 mg/kg | 92 | 24 |
| Pargyline | 40 mg/kg | 109 | 24 |
| Pargyline | 80 mg/kg | 133* | 24 |
| Pargyline | 160 mg/kg | 123 | 24 |
| Octamoxine | 5 mg/kg | 160* | 24 |
| Octamoxine | 10 mg/kg | 157* | 24 |
| Octamoxine | 20 mg/kg | 167* | 24 |

* Diffère significativement des témoins $p < 0.05$

TABLEAU XIII

effectue un nombre moyen de 94 $\pm$ 13 mouvements (ou traversées des faisceaux lumineux). Ce chiffre est la moyenne des valeurs relevées aux compteurs pour 144 souris témoins.

Comme en ce qui concerne la température rectale, nous avons d'abord étudié l'influence exercée par l'administration des antidépresseurs sur ce chiffre de base (les thymoanaleptiques étaient injectés 45 minutes et les thyméréthiques 24 heures avant la détermination). Les résultats figurent sur le tableau XIII.

Sur ce tableau, les valeurs marquées d'une astérisque sont celles qui diffèrent significativement de celles des souris témoins.

L'octamoxine entraine une incontestable augmentation de la motilité spontanée, de l'ordre de 50%, quelle que soit la dose.

La pargyline augmente probablement la motilité spontanée de manière modérée, mais seule la valeur trouvée pour la dose de 80 mg/kg diffère significativement de celle des témoins ; il est vrai que la dimension des lots est faible et que la signification d'une différence est d'autant plus difficile à démontrer que les lots sont plus petits .

L'amitriptyline ne modifie pas sensiblement la motilité spontanée aux doses choisies (14).

Enfin, en ce qui concerne l'imipramine, il ne faut probablement pas tenir compte du résultat obtenu à la

dose de 25 mg/kg · ce chiffre est vraisemblablement aberrant; Boissier et coll. (14) ont d'ailleurs montré qu'à des doses voisines (20 et 40 mg/kg), il n'y avait pas de modification significative de la motilité. Une légère augmentation de cette dernière apparaît à la dose de 50 mg/kg.

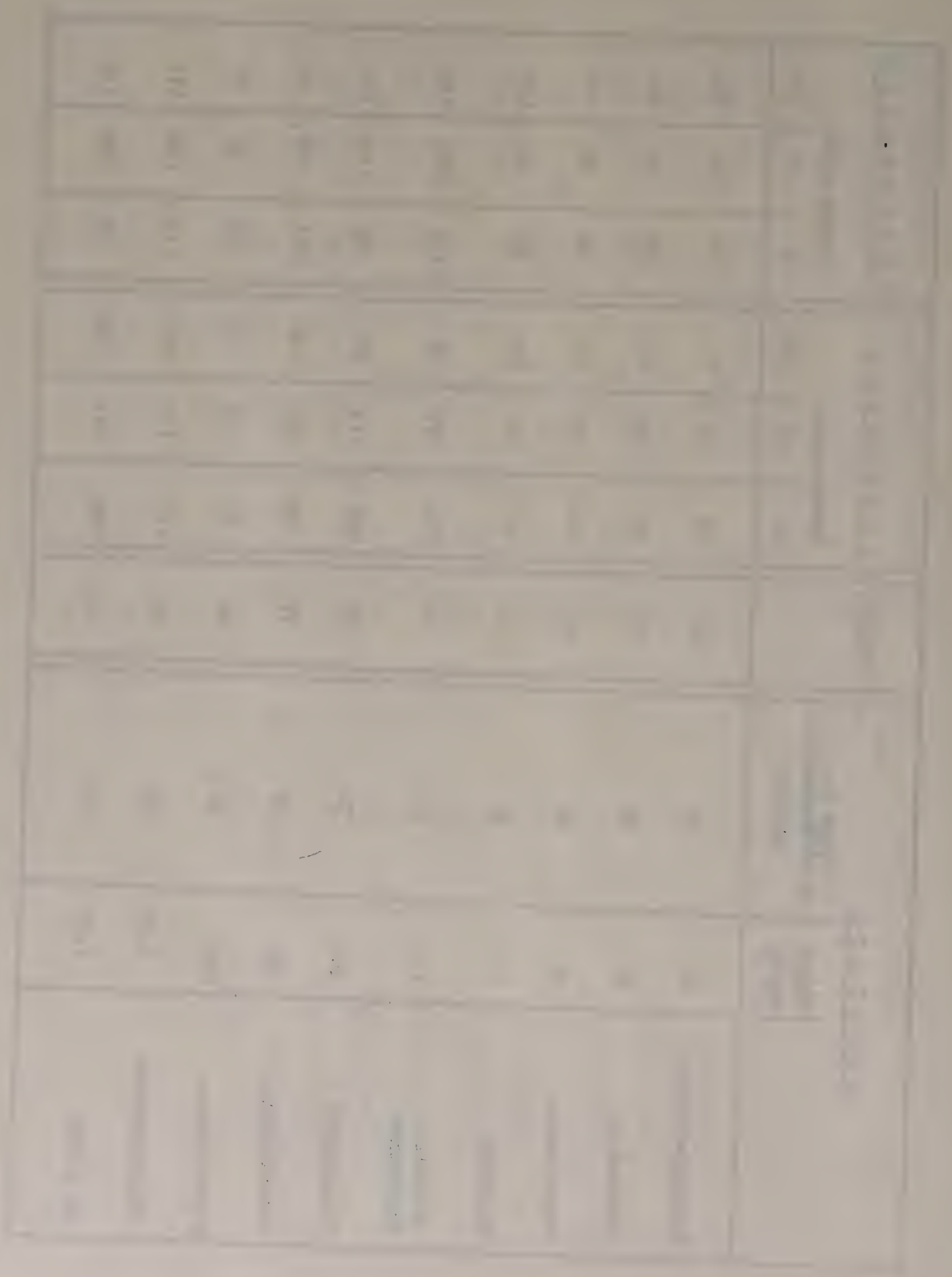
Le tableau XIV récapitule les résultats de l'étude de l'antagonisme thymoanaleptiques - sympatho-et/ou adrénolytiques, le tableau XV ceux de l'antagonisme thymé-réthiques - sympatho-et/ou adrénolytiques. Ces deux tableaux mentionnent la dose utilisée de chaque agoniste (celle occasionnant une réduction de motilité spontanée de 30 à 50%) et de chaque antagoniste, ainsi que le délai (après administration de l'agoniste) au terme duquel la détermination de la motilité spontanée a eu lieu. Les valeurs portées sur les tableaux sont les moyennes de celles relevées sur les compteurs pour des lots de 12 souris par dose, au bout de 10 minutes.

| AGONISTE | Doses mg/kg | Temps de la détermination minutes | TEMOINS | IMIPRAMINE Doses mg/kg | | | AMITRIPTYLINE Doses mg/kg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 12,5 | 25 | 50 | 12,5 | 25 |
| Phénozybenzamine | 40 | 60 | 57 | 5 | 7 | 7 | 6 | 8 |
| Dibénamine | 40 | 30 | 66 | 68 | 80 | 49 | 47 | 78 |
| Phentolamine | 40 | 45 | 44 | 35 | 41 | 33 | 23 | 20 |
| Yohimbine | 10 | 30 | 50 | 40 | 26 | 31 | 33 | 23 |
| Dihydro-Ergotamine | 10 | 30 | 64 | 57 | 59 | 44 | 35 | 46 |
| Propranolol | 50 | 30 | 62 | 67 | 30 | 18 | 18 | 11 |
| Guanéthidine | 40 | 60 | 61 | 83 | 59 | 56 | 37 | 54 |
| α-méthyldopa | 125 | 30 | 60 | 41 | 49 | 71 | 49 | 38 |
| Chlorpromazine | 1,25 | 30 | 83 | 95 | 82 | 70 | 55 | 54 |
| Ro 4-1284 | 1,25 | 30 | 41 | 34 | 28 | 21 | 26 | 54 |

T A B L E A U XIV

| AGONISTE | Doses mg/kg | Temps de la détermination minutes | TEMOINS | PARGYLINE Doses mg/kg | | | OCTAMOXINE Doses mg/kg | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 40 | 80 | 160 | 5 | 10 | 20 |
| Phénoxybenzamine | 40 | 60 | 64 | 54 | 85 | 71 | 62 | 50 | 56 |
| Dibénamine | 40 | 30 | 79 | 98 | 95 | 87 | 95 | 91 | 89 |
| Phentolamine | 40 | 45 | 61 | 68 | 46 | 64 | 68 | 92 | 87 |
| Yohimbine | 10 | 30 | 54 | 91 | 101 | 80 | 82 | 96 | 115 |
| Dihydro-Ergotamine | 10 | 30 | 76 | 116 | 97 | 89 | 113 | 108 | 135 |
| Propranolol | 50 | 30 | 65 | 100 | 112 | 99 | 85 | 114 | 122 |
| Guanéthidine | 40 | 60 | 71 | 88 | 65 | 80 | 104 | 65 | 92 |
| α-méthyldopa | 125 | 30 | 69 | 55 | 42 | 54 | 58 | 41 | 37 |
| Chlorpromazine | 1,25 | 30 | 79 | 117 | 122 | 102 | 113 | 156 | 111 |
| Ro 4-1284 | 1,25 | 30 | 44 | 100 | 116 | 108 | 93 | 104 | 141 |

TABLEAU XV



Le tableau XVI enfin, récapitule les résultats des tableaux XIV et XV sous une forme simplifiée, au moyen de la cotation suivante :

- si l'hypomotilité due à l'agoniste est potentialisée par l'antagoniste,

O si l'hypomotilité due à l'agoniste n'est pas modifiée par l'antagoniste,

\+ si l'hypomotilité due à l'agoniste est réduite ou même annulée par l'antagoniste,

+++ si l'hypomotilité due à l'agoniste est transformée en hypermotilité par l'antagoniste (inversion).

Les effets des deux antidépresseurs de chaque groupe ayant été sensiblement parallèles dans cette étude, il n'a pas été nécessaire, dans le tableau XVI de subdiviser ces deux groupes en chacun de leurs composants.

| A G O N I S T E | THYMOANALEPTIQUES | THYMÉRÉTHIQUES |
|---|---|---|
| Phénoxybenzamine | - | 0 |
| Dibénamine | 0 | 0 |
| Phentolamine | 0 | 0 |
| Yohimbine | - | + |
| Dihydro-Ergotamine | 0 | + |
| Propranolol | - | + |
| Guanéthidine | 0 | 0 |
| α-méthyldopa | 0 | 0 |
| Chlorpromazine | 0 | + |
| Ro 4-1284 | 0 | + |

T A B L E A U XVI

DISCUSSION

1) Les thymoanaleptiques ne modifient pas sensiblement, aux doses utilisées, la motilité spontanée de la Souris, tandis que les thyméréthiques l'accroissent de façon notable.

2) L'administration de l'agoniste (sympatho-et/ou adrénolytique) provoque régulièrement la réduction de motilité de l'ordre de 30 à 50% que nous nous étions proposé d'obtenir.

3) Les thymoanaleptiques ne s'opposent jamais à l'hypomotilité induite par les agents sympatho-et/ou adrénolytiques étudiés ; au contraire, ils l'accroissent, peut-être par potentialisation de toxicité, dans le cas de la phénoxybenzamine, de la yohimbine (76) et du propranolol.

Les thymoanaleptiques n'ont pas inversé ni même inhibé l'hypomotilité induite par le Ro 4-1284, comme ils sont réputés le faire vis à vis de la tétrabénazine (84,88, 89,92) et de la réserpine (14,64,80,81,84,85,88,92). Toutefois, pour que cette inversion puisse avoir lieu, il faut, selon Sulser et coll. (88,90) que la libération des catécholamines par l'agent doué de propriétés de type réserpine soit rapide. Ces auteurs, et tous ceux qui décrivent ce phénomène d'inversion, indiquent comme doses susceptibles de réaliser cette déplétion accélérée : 5 mg/kg environ par voie intra-veineuse pour la réserpine et 20 mg/kg environ par voie intra-péritonéale pour la tétrabénazine. Or, si la dose de Ro 4-1284 utilisée était de 40 mg/kg pour les expériences d'antagonisme sur la température rectale, elle n'est, dans les expériences de motilité, que de 1,25 mg/kg,

c'est-à-dire , une dose assez élevée dans le premier cas et insuffisante dans le second pour permettre d'observer l'inversion des effets. Cette explication est également valable en l'occurence pour l'α-méthyl dopa, dont la dose utilisée est très peu élevée (125 mg/kg). Nous ne pouvions pas ici tant pour le Ro 4-1284 que pour l'α-méthyl dopa, administrer des doses supérieures à celles utilisées sans risquer d'abolir totalement la motilité des animaux témoins, ce qui eut été en contradiction avec l'objectif de réduire cette dernière de 30 à 50% seulement.

4) En ce qui concerne les thyméréthiques, l'annulation de l'hypomotilité induite par les agonistes a pu être observée dans quelques cas particuliers : yohimbine, dihydroergotamine, propranolol, chlorpromazine et Ro 4-1284. Cette annulation n'est toutefois jamais une inversion, et en aucun cas, les valeurs de motilité observées avec les antagonistes administrés seuls, ne sont atteintes. En ce qui concerne l'hypomotilité induite par les autres agonistes, les thyméréthiques ne l'ont nullement modifiée.

# C H A P I T R E VIII

## DISCUSSION GENERALE DES ANTAGONISMES

L'antagonisme connu des antidépresseurs vis à vis des propriétés pharmacologiques des substances douées de propriétés de type réserpine permettait de supposer qu'ils pourraient provoquer l'inhibition ou même l'inversion de certains effets des sympatho-et/ou adrénolytiques étudiés. Il n'en est rien.

Quels enseignements peut-on néanmoins tirer sur le plan expérimental, de l'étude de ces antagonismes ?

1) La valeur du protocole expérimental ne semble pas devoir être mise en cause ; en particulier en ce qui concerne les expériences d'hypothermie, les résultats obtenus avec le Ro 4-1284 témoignent de sa validité. Pour ce qui est des expériences de motilité, nous avons proposé une explicatio de l'absence d'inversion des effets du Ro 4-1284 par les antidépresseurs.

2) Les antagonismes observés sont, dans chacun des tests envisagés, peu nombreux.

3) Quand ils existent, ils sont rarement proportionnels à la dose d'antagoniste utilisée.

4) Les substances inhibées par les antidépresseurs dans l'un des tests ne le sont pas dans l'autre.

5) Pour un même test, les antagonismes sont rarement réalisés

simultanément par les deux groupes d'antidépresseurs.

6) Toutefois les inversions par les thymoanaleptiques de l'hypothermie due à la phentolamine et à la yohimbine nous semblent dignes d'intérêt et de recherches approfondies quant à leur mécanisme d'action et à leur éventuelle utilisation comme test de triage des substances thymoanaleptiques. Encore faut-il que ces inversions puissent être confirmées par l'utilisation d'autres substances appartenant au même groupe d'antidépresseurs.

Dans l'immédiat néanmoins, il convient de reconnaître qu'aucun test nouveau d'étude des substances antidépressives ne peut être dégagé de l'étude de ces antagonismes.

°

° °

Sur le plan thérapeutique, l'étude de ces antagonismes a permis de dégager deux données nouvelles :

- le pouvoir hyperthermisant de l'asscciation de la phentolamine avec les thymoanaleptiques ;
- la potentialisation par ces dernières substances de la toxicité du propranolol.

Ces constatations semblent contre-indiquer la prescription de telles associations en clinique humaine.

# C O N C L U S I O N S

1 - Les effets centraux de neuf substances sympatho-et/ou adrénolytiques habituellement utilisées soit comme réactifs pharmacologiques, soit comme antihypertenseurs (phénoxybenzamine, dibénamine, phentolamine, yohimbine, dihydro-ergotamine, propranolol, guanéthidine, brétylium, α-méthyl dopa) ont été étudiés vis à vis de sept tests couramment pratigués en psychopharmacologie prévisionnelle.

2 - Nous avons recherché si ces substances sont susceptibles de

- modifier la température rectale,
- réduire la motilité spontanée,
- potentialiser les effets hypnotiques d'un barbiturique,
- provoquer le ptosis,
- protéger contre la toxicité de l'amphétamine,
- s'opposer à l'apparition des phénomènes stéréotypés induits par l'apomorphine,
- provoquer de la catalepsie.

3 - Les principaux résultats obtenus apparaissent sur le tableau XVII, établi au moyen d'un système de cotation simple allant de 0 (absence d'effet) à +++ (effet important).

4 - Ces résultats permettent de dégager les conclusions suivantes

| Produits | Action Hypothermisante | | Réduction de la motilité spontanée | Potentialisation du pentobarbital | Ptosis | | Action anti-apomorphine | Action anti-amphétamine | Action cataleptigène |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Souris | Rat | | | Souris | Rat | | | |
| Phénoxybenzamine | +++ | + | +++ | +++ | +++ | ++ | 0 | 0 | 0 |
| Dibénamine | +++ | + | +++ | +++ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Phentolamine | ++ | + | +++ | ++ | ++ | +++ | 0 | +++ | 0 |
| Yohimbine | +++ | ++ | +++ | 0 | + | 0 | + | 0 | 0 |
| Dihydro-ergotamine | +++ | ++ | +++ | ++ | ++ | +++ | + | 0 | 0 |
| Propranolol | +++ | ++ | +++ | +++ | 0 | 0 | 0 | +++ | 0 |
| Guanéthidine | +++ | ++ | +++ | +++ | ++ | + | 0 | +++ | 0 |
| Brétylium | 0 | 0 | 0 | 0 | + | 0 | ++ | 0 | 0 |
| α-méthyl dopa | +++ | + | +++ | +++ | 0 | 0 | 0 | +++ | +++ |
| Chlorpromazine | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | +++ | +++ |
| Ro 4-1284 | +++ | ++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | +++ | +++ |

TABLEAU XVII

a) le brétylium apparaît dénué de toute propriété psychotrope malgré l'augmentation de la motilité spontanée qu'il entraîne.

b) les effets de type psycholeptique observés avec de fortes doses de propranolol peuvent être rattachés à des phénomènes de toxicité. Aux doses moyennes, le propranolol n'a pas d'effets psychotropes.

c) l'α-méthyl dopa possède un large spectre d'activités psycholeptiques. Bien que quelques propriétés lui fassent défaut (action anti- apomorphine), rien ne s'oppose à ce qu'on la classe parmi les substances neuroleptiques.

d) la yohimbine, et probablement la dibénamine, développent vraisemblablement des propriétés de type psychoanaleptique favorisant l'apparition chez l'animal, d'un "état d'anxiété".

e) la dihydro-ergotamine, la phénoxybenzamine, la phentolamine et la guanéthidine exercent chez l'animal d'importantes propriétés psycholeptiques, dont le mécanisme reste indéterminé.

5 - Il ressort également de ces résultats que la spécificité des méthodes d'étude des neuroleptiques n'est pas remise en cause. En effet, aucune substance possédant des propriétés sympatho-et/ou adrénolytiques périphériques et voire même centrales, n'est à même de fournir des réponses positives vis à vis de tous ces tests.

6 - L'éventualité d'un antagonisme expérimental entre antidépresseurs (deux thymoanaleptiques : imipramine et

amitriptyline et deux thyméréthiques (I.M.A.O.) : pargyline et octamoxine) et sympatho-et/ou adrénolytiques, a été étudiée vis à vis de deux des tests précédemment mis en oeuvre : modification de la température rectale et réduction de la motilité spontanée.

7 - Les résultats obtenus ne permettent pas de dégager de nouvelles méthodes d'étude expérimentale des antidépresseurs. Ils mettent l'accent sur le risque qui pourrait résulter de l'association, en clinique humaine, des thymoanaleptiques avec la phentolamine ou le propranolol.

Vu, le Président de Thèse :
Professeur J.R. BOISSIER

Vu, le Doyen de la Faculté :
Professeur G.BROUET

Vu et Permis d'Imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :

Jean ROCHE

# B I B L I O G R A P H I E

1.- AHLQUIST R.P.
A study of the adrenotropic receptors.
Amer.J.Physiol., 1948, 153, 586-600.

2.- AMSLER C.
Beitrage zur Pharmakologie des Gehirns.
Arch.exper.Path.Pharmak., 1923,97, 1-14.

3.- ASKEW B.M.
Hyperpyrexia as a contributory factor in the toxicity of amphetamine to aggregated mice.
Brit.J.Pharmacol., 1962, 19, 245-257.

4.- BENFEY B.G., VARMA D.R.
Influence of methyldopa on central effects of reserpine.
Brit.J.Pharmacol., 1964, 22, 366-370.

5.- BENFEY B.G., VARMA D.R.
Antisympathomimetic and antifibrillatory effects of pronethalol and propranolol.
Brit.J.Pharmacol., 1966, 26, 3-8.

6.- BESENDORF H., PLETSCHER A.
Beeinflussung zentraler Wirkung von Reserpin und 5-Hydroxytryptamin durch Isonicotinsaurehydrazide.
Helv. Physiol.Pharmacol.Acta , 1956, 14, 383-390.

7.- BLACK J.W., CROWTHER A.F., SHANKS R.G., SMITH L.H., DORNHORST A.C.
A new adrenergic beta-receptor antagonist.
Lancet, 1964, 1, 1080-1081.

8.- BOISSIER J.R.
L'apport de la pharmacologie expérimentale à l'étude des neuroleptiques et des tranquillisants.
Actual. Pharmacol.,1959, 12, 1-69.

9.- BOISSIER J.R., SIMON P.
Un test simple pour l'étude quantitative de la catatonie provoquée chez le Rat par les neuroleptiques. Application à l'étude des anticatatoniques.
Thérapie, 1963, 18, 1257-1277.

10.- BOISSIER J.R., SIMON P.
Dissociation de deux composantes dans le comportement d'investigation de la Souris.
Arch. int. Pharmacodyn., 1964, 147, 372-387.

11.- BOISSIER J.R., SIMON P.
Action de la caféine sur la motilité spontanée de la Souris.
Arch. int. Pharmacodyn., 1965, 158, 212-221.

12.- BOISSIER J.R.
Situation libre et psychotropes.
in Pharmacology of Conditionning, learning and retention.
Proc. 2nd. int. Pharm. Meeting, Pergamon Press, 1965, p. 25-46.

13.- BOISSIER J.R.
Pharmacologie prévisionnelle en psychopharmacologie.
Activitas Nervosa Superior, 1965, 7, 332-340.

14.- BOISSIER J.R., FICHELLE J., SIMON P.
Activité antiréserpine chez la Souris de l'imipramine, de l'amitriptyline et de leurs dérivés monodesméthylés.
Thérapie, 1966, 21, 109-117.

15.- BOISSIER J.R., SIMON P., LWOFF J.M., HERTZ F.
Action antagoniste de la pargyline vis à vis de l'hypothermie réserpinique.
Thérapie, 1966, 21, 645-651.

16.- BOULLIN D.J., COSTA E., BRODIE B.B.
Discharge of tritium-labeled guanethidine by sympathetic nerve stimulation as evidence that guanethidine is a false transmitter.
Life Sci., 1966, 5, 803-808.

17.- BOVET D., BOVET-NITTI F.
Médicaments du système nerveux végétatif.
Karger, Bâle, 1948.

18.- BRODIE B.B., PLETSCHER A., SHORE P.A.
Possible role of serotonin in brain function and in reserpine action.
J.Pharmacol., 1956, 116, 9.

19.- BRODIE B.B., SHORE P.A.
A concept for a role of serotonin and norepinephrine as chemical mediators in the brain.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1957, 66, 631-642.

20.- BRODIE B.B., CHANG C.C., COSTA E.
On the mechanism of action of guanethidine and bretylium.
Brit.J.Pharmacol., 1965, 25, 171-178.

21.- BUNNEY W.E., DAVIS J.M.
Norepinephrine in depressive reactions.
Arch.Gen. Psychiat., 1965, 13, 483-494.

22.- BURN J.H., GIBBONS W.R.
The sympathetic postganglionic fibre and the block by bretylium ; the block prevented by hexamethonium and imitated by mecamylamine.
Brit.J.Pharmacol., 1964, 22, 549-557.

23.- BURN J.H., SELTZER J.
Substances blocking sympathetic post-ganglionic fibres and the neuromuscular junction.
J.Physiol. (London), 1965, 179, 569-576.

24.- BURNS J.J., SHORE P.A.
Biochemical effects of drugs.
Ann. Rev. Pharmacol., 1961, 1, 79-104.

25.- CARLSSON A., LINDQVIST M., MAGNUSSON T.
3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists.
Nature (London), 1957, 180, 1200.

26.- CARLSSON A.
In Antihypertensive therapy.
Springer Verlag, Berlin, 1966, p.5-14.

27.- CHANG C.C., COSTA E., BRODIE B.B.
Interaction of guanethidine with adrenergic neurons.
J.Pharmacol., 1965, 147, 303-312.

28.- CHEN C., ENSOR C.R., Mc CARTHY D.A., Mc LEAN J.R., CAMPBELL A.
The pharmacology of 3-phenoxypropylguanidine.
J.Pharmacol., 1964, 143, 374-382.

29.- COSTA E., PSCHEIDT G.R.
Correlations between active eyelid closure and depletion of brain biogenic amines by reserpine.
Proc. Soc. exper. Biol. Med., 1961, 106, 693-696.

30.- DELAY J., DENIKER P.
in Psychotropic Drugs.
Elsevier, Amsterdam, 1957, p.485-501.

31.- DEWS P.B.
The measurement of the influence of drugs on voluntary activity in mice.
Brit.J.Pharmacol., 1953, 8, 46-48.

32.- DHAWAN B.N., SAXENA P.N., GUPTA G.P.
Antagonism of apomorphine-induced pecking in pigeons.
Brit. J. Pharmacol., 1961, 16, 137-145.

33.- DICK P., SHEPERD M.
A study of the interaction between desmethylimipramine and tetrabenazine in normal man.
Psychopharmacol., 1965, 8, 32-40.

34.- DOMENJOZ R., THEOBALD W.
Zur Pharmakologie des Tofranil.
Arch. int.Pharmacodyn., 1959, 120, 450-489.

35.- DRUDI-BARACCO C., HALPERN B.N., BESSIRARD D.
Psychopharmacologie de l'imipramine étudiée à l'aide de la "toxicité de groupe".
C.R. Soc. Biol., 1963, 157, 1236-1240.

36.- DUBACH U.C.
Methyldopa and depression.
Brit. med.J., 1963, 1, 261-262.

37.- FULLERTON A.G., MORTON-JENKINS D.
Methyldopa and depression
Brit.med. J., 1963, 1, 538-539.

38.- GARATTINI S., GIACHETTI A., JORI A., PIERI L., VALZELLI L.
Effect of imipramine, amitriptyline and their monomethyl derivatives on reserpine activity.
J. Pharm. Pharmacol., 1962, 14, 509-514.

39.- GARRETT J., MALAFAYA-BAPTISTA A., OSSWALD W.
Effects of pronethalol on the cardiovascular actions of catecholamines during blockade by phenoxybenzamine.
Brit. J. Pharmacol., 1966, 27, 459-467.

40.- GERSHON S., LANG W.J.
A psycho-pharmacological study of some indole alkaloids.
Arch. int. Pharmacodyn., 1962, 135, 31-56.

41.- GOING H.
Beeinflussung der Fieber erzeugenden Wirkung bakterieller Pyrogene durch Iproniacid, Reserpin und Dibenamin.
Arzneimittelforsch., 1959, 9, 793-794.

42.- GOODMAN L.S., GILMAN A.
The pharmacological basis of therapeutics.
The McMillan Company, New-York, 1965.

43.- HALLIWELL G., QUINTON R.M., WILLIAMS F.E.
A comparison of imipramine, chlorpromazine and related drugs in various tests involving autonomic functions and antagonism of reserpine.
Brit. J. Pharmacol., 1964, 23, 330-350.

44.- HERR F., STEWART J., CHAREST M.P.
Tranquilizers and antidepressants : a pharmacological comparison.
Arch.int. Pharmacodyn., 1961, 134, 328-342.

45.- HOLMBERG G., GERSHON S.
Autonomic and psychic effects of yohimbine hydrochloride.
Psychopharmacol., 1961, 2, 93-106.

46.- HOROWITZ Z.P., FURGIUELE A.R., HIGH J.P., BURKE J.C.
Comparative effects of a substituted dibenzothiazepine, of imipramine and of desipramine.
Arch. int. Pharmacodyn., 1964, 151, 180-191.

47.- HOROWITZ Z.P.
Communication présentée au Symposium international sur les antidépresseurs, Milan, 1966.

48.- JANSSEN P.A.J., NIEMEGGERS C.J.E., JAGENEAU A.H.M.
Apomorphine-antagonism in rats.
Arzneimittelforsch., 1960, 10, 1003-1005.

49.- JANSSEN P.A.J., NIEMEGEERS C.J.E., SCHELLEKENS K.H.L.
Is it possible to predict the clinical effects of neuroleptic drugs (major tranquillizers) from animal data.
Part I : "Neuroleptic activity spectra" for rats.
Arzneimittelforsch., 1965, 15, 104-117.

50.- JULOU L.
Communication présentée au Symposium sur les médicaments psychotropes, Milan, 1965.

51.- KILLIAM K.F., BRODY T.M., BAIN J.A.
Potentiation of barbiturate hypnosis by certain uncoupling agents.
Proc. Soc. exper. Biol. Med., 1958, 97, 744-748.

52.- KOSTER R.
Comparative studies of emesis in pigeons and dogs.
J.Pharmacol., 1957, 119, 406-417.

53.- LAL H., GINOCCHIO S., SHEFNER A.
The effect of α-methyldopa and α-methyl-m-tyrosine on amphetamine toxicity.
Life Sci., 1963, 3, 190-192.

54.- LANG W.J., GERSHON S.
Effects of psychoactive drugs on yohimbine induced responses in conscious dogs : a proposed screening procedure for anti-anxiety agents.
Arch. int. Pharmacodyn., 1963, 142, 457-472.

55.- LAPIN I.P.
Qualitative and quantitative relationships between the effects of imipramine and chlorpromazine on amphetamine group toxicity.
Psychopharmacol., 1962, 3, 413-422.

56.- LASAGNA L., McCANN W.P.
Effect of "tranquilizing" drugs on amphetamine toxicity in aggregated mice.
Science, 1957, 125, 1241-1242.

57.- LAT J.
The spontaneous exploratory reactions as a tool for pharmacological studies.
in Pharmacology of Conditioning, learning and retention.
Proc. 2nd. int. Pharm. Meeting, Pergamon Press, 1965, p.47-66.

58.- LESSIN A.W., PARKES M.W.
The hypothermic and sedative action of reserpine in the mouse.
J. Pharm. Pharmacol., 1957, 9, 657-662.

59.- LESSIN A.W.
Pharmacological methods of estimating inhibition of drug oxidation in the mouse.
Brit. J. Pharmacol., 1959, 14, 251-255.

60.- LEVINE R.J., SJOERDSMA A.
Dissociation of the decarboxylase-inhibiting and norepinephrine-depleting effects of α-methyldopa, α-ethyldopa, 4-bromo-3-hydroxy-benzyloxyamine and related substances.
J.Pharmacol., 1964, 146, 42-47.

61.- LOEWE S.
Influence of chlorpromazine, reserpine, dibenzyline and desoxycorticosterone upon morphine-induced feline mania.
Arch. int. Pharmacodyn., 1956, 108, 453-456.

62.- MALONE M.H., ROTH R.H.
Yohimbine potentiation of reserpine blepharoptosis.
J.Pharm. Sci., 1962, 51, 345-348.

63.- MARRIOTT A.S., SPENCER P.S.J.
Effects of centrally acting drugs on exploratory behaviour in rats.
Brit. J. Pharmacol., 1965, 25, 432-441.

64.- MATUSSEK N., RUTHER E., TITUS E.O.
Einfluss und Wirkungs Mechanismus Adrenalinpotenzierender Pharmaka auf die Reserpin Sedation.
Arzneimittelforsch., 1964, 14, 503-505.

65.- MAXWELL D.R.
The activity of some adrenaline antagonists in tests for tranquillizing action.
in Neuropsychopharmacology, vol.I, Elsevier, Amsterdam, 1959, p.365-373.

66.- MENNEAR J.H., RUDZIK A.D.
The effects of alpha and beta adrenergic blockade on the lethality of amphetamine in aggregated mice.
Life Sci., 1965, 4, 1425-1432.

67.- MORPURGO C., THEOBALD W.
Influence of antiparkinson drugs and amphetamine on some pharmacological effects of phenothiazine derivatives used as neuroleptics.
Psychopharmacol., 1964, 6, 178-191.

68.- MORPURGO C., THEOBALD W.
Influence of imipramine-like compounds and chlorpromazine on the reserpine-hypothermia in mice and the amphetamine-hyperthermia in rats.
Med. Pharmacol. Exp., 1965, 12, 226-232.

69.- MOSHER L., KLERMAN G.L.
Amer. J. Psychiat., à paraître.

70.- MUSCHOLL E.
Autonomic nervous system newer mechanisms of adrenergic blockade.
Ann. Rev. Pharmacol., 1966, 6, 107-128.

71.- NECINA J.
Antagonism between α-methyldopa and reserpine.
Life Sci., 1962, 2, 301-303.

72.- NICKERSON M., GOODMAN L.S.
Pharmacological properties of a new adrenergic blocking agent N,N-dibenzyl β-chloro-ethylamine (dibenamine).
J. Pharmacol., 1947, 89, 167-185.

73.- PLETSCHER A., SHORE P.A., BRODIE B.B.
Serotonin release as a possible mechanism of reserpine action.
Science, 1955, 122, 374-375.

74.- PLETSCHER A., GEY K.F., BURKARD W.P.
Inhibitors of monoamine oxidase and decarboxylase of aromatic aminoacids.
in Handbook of experimental pharmacology, Vol. XIX .
Springer Verlag, Berlin, 1966, p.593-735.

75.- QUINN G.P., SHORE P.A., BRODIE B.B.
Biochemical and pharmacological studies of Ro 1-9569 (tetrabenazine), a non-indole tranquilizing agent with reserpine-like effects.
J. Pharmacol., 1959, 127, 103-109.

76.- QUINTON R.M.
The increase in the toxicity of yohimbine induced by imipramine and other drugs in mice.
Brit. J. Pharmacol. , 1963, 21, 51-66.

77.- ROBERTS J.R., MASSOPUST L.C., BUCHANAN A.R.
Effects in albino rats of dihydrogenated derivatives of the dimethylpyruvic acid group of ergot alkaloïds as manifested by thermal reactions and oxygen utilization.
J.Pharmacol., 1950, 100, 51-58.

78.- ROTHLIN E.
The pharmacology of the natural and dihydrogenated alkaloïds of ergot.
Bull. Acad. Suisse des Sci. Med., 1946, 2, 249-273.

79.- RUBIN B., MALONE M.H., WAUGH M.H., BURKE J.C.
Bioassay of rauwolfia roots and alkaloïds.
J. Pharmacol. , 1957, 120, 125-136.

80.- SCHECKEL C.L.
Interaction of antidepressants with amphetamine, cocaïne, α-methyl-m-tyrosine and tetrabenazine.
Fed. Proc., 1963, 22, 627.

81.- SCHECKEL C.L., BOFF E.
Behavioral effects of interacting imipramine and other drugs with d-amphetamine, cocaïne and tetrabenazine.
Psychopharmacol., 1964, 5, 198-208.

82.- SHEPPARD H., ZIMMERMANN J.H.
Reserpine and the levels of serotonin and norepinephrine in the brain.
Nature (London), 1960, 185, 40-41.

83.- SHORE P.A., BUSFIELD D., ALPERS H.S.
Binding and release of metaraminol : mechanism of norepinephrine depletion by α-methyl-m-tyrosine and related agents.
J.Pharmacol., 1964, 146, 194-199.

84.- SIGG E.B., GYERMEK L., HILL R.T.
Antagonism to reserpine induced depression by imipramine, related psychoactive drugs and some autonomic agents.
Psychopharmacol., 1965, 7, 144-149.

85.- SIMON P.
Exploration pharmacologique des antidépresseurs.
Thérapie, 1965, 20, 1123-1147.

86.- SOURKES T.L.
The action of α-methyldopa in the brain.
Brit. med. Bull., 1965, 21, 66-69.

87.- SULSER F., WATTS J., BRODIE B.B.
On the mechanism of antidepressant action of imipramine-like drugs.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1962, 96, 279-296.

88.- SULSER F.,BICKEL M.H., BRODIE B.B.
The action of desmethylimipramine in counteracting sedation and cholinergic effects of reserpine-like drugs.
J. Pharmacol., 1964, 144, 321-330.

89.- SULSER F., SOROKO F.
On the role of rate of brain norepinephrine release in the antibenzoquinolizine action of desipramine.
Psychopharmacol., 1965, 8, 191-200.

90.- SULSER F., DINGELL J.V.
in Proc. of the Workshop on antidepressant drugs of non I.M.A.O.-type, Washington, 1966, p.1-19.

91.- TEDESCHI D.H.
Communication présentée au Vème Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum, Washington, 1966.
in Neuropsychopharmacology, Vol.V, Elsevier, Amsterdam, à paraître.

92.- THEOBALD W., BUCH O., KUNZ H.A., MORPURGO C., STENGER E.G. WILHELMI G.
Vergleichende Pharmakologische Untersuchungen mit Tofranil, Pertofran und Insidon.
Arch. int. Pharmacodyn., 1964, 148, 560-596.

93.- THEOBALD W., BUCH O., MORPURGO C., SCHINDLER W.
Communication présentée au Symposium international sur les antidépresseurs, Milan, 1966.

94.- THER L., SCHRAMM H.
Apomorphin-Synergismus (Zwangsnagen bei mäusen) als Test zur Differenzierung psychotroper Substanzen.
Arch. int. Pharmacodyn., 1962, 138, 302-310.

95.- THOENEN H., HURLIMANN A., HAEFELY W.
On the mode of action of chlorpromazine on peripheral adrenergic mechanisms.
Int. J. Neuropharmacol., 1965, 4, 79-89.

96.- THOENEN H., HURLIMANN A., HAEFELY W.
Interaction of phenoxybenzamine with guanethidine and bretylium at the sympathetic nerve endings of the isolated perfused spleen of the cat.
J. Pharmacol., 1966, 151, 189-195.

97.- TOMAN J.E.P.
Some aspects of central nervous pharmacology.
Ann. Rev. Pharmacol., 1963, 3, 153-184.

98.- WEGER P.
Yohimbin und Temperatur.
Arch. int. Pharmacodyn., 1931, 40, 444-448.

99.- WEISS B., LATIES V.G., BLANTON F.L.
Amphetamine toxicity in rats and mice subjected to stress.
J.Pharmacol., 1961, 132, 366-371.

100.- WOLF H.H., GEORGE D.J.
Drug-induced hyperthermia and amphetamine toxicity.
J. Pharm. Sci., 1964, 53, 748-752.

# T A B L E des M A T I E R E S

INTRODUCTION ..... 2

PREMIERE PARTIE : ACTIONS PSYCHOTROPES DE QUELQUES SUBSTANCES SYMPATHO-ET/OU ADRENOLYTIQUES ..... 6

CHAPITRE I : GENERALITES ..... 7

I - Choix des substances ..... 7

2 - Choix des espèces animales ..... 11

3 - Choix des méthodes ..... 14

4 - Conditions générales d'expérimentation .. 17

CHAPITRE II : ACTION SUR LA TEMPERATURE RECTALE .. 19

Discussion ..... 46

Reproductibilité des résultats ..... 51

CHAPITRE III : ACTION SUR LA MOTILITE SPONTANEE DE LA SOURIS ET POTENTIALISATION DE LA NARCOSE BARBITURIQUE ..... 54

1 - Motilité spontanée de la Souris ..... 54

Reproductibilité des résultats ..... 70

2 - Potentialisation de la narcose barbiturique ..... 71

3 - Discussion ..... 75

CHAPITRE IV : PTOSIS, ANTAGONISME VIS A VIS DE L'APOMORPHINE ET DE L'AMPHETAMINE, CATALEPSIE .... 77

1 - Ptosis ..... 77

2 - Protection vis à vis de l'apomorphine ... 78

3 - Protection vis à vis de l'amphétamine ... 81

4 - Catalepsie ..... 84

CHAPITRE V : DISCUSSION GENERALE DE LA PREMIERE PARTIE ..... 87

SECONDE PARTIE : EFFETS ANTI-SYMPATHO-ET/OU ADRENOLYTIQUES DE QUELQUES ANTIDEPRESSEURS ..... 95

CHAPITRE VI : GENERALITES ..... 96

1 - Choix des antidépresseurs ..... 96
2 - Choix des méthodes ..... 96
3 - Conditions générales d'expérimentation .. 98

CHAPITRE VII : ANTAGONISMES ANTIDEPRESSEURS - SUBSTANCES SYMPATHO-ET/OU ADRENOLYTIQUES ..... 100

1 - Température rectale ..... 100
Discussion ..... 106
2 - Motilité spontanée ..... 108
Discussion ..... 115

CHAPITRE VIII : DISCUSSION GENERALE DE LA SECONDE PARTIE ..... 117

CONCLUSIONS ..... 119

BIBLIOGRAPHIE ..... 124

agemp
EDITIONS
40 R. Pascal
PARIS 13e
TELEPHONE
535:18—93
535:18—62